Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

# DAS VERHALTEN VON PARAMETERN DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS NACH HYDROXYETHYLSTÄRKEINFUSION BEI STRUMARESEZIERTEN PATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRIKE KÄFER
aus Schwenningen

1981

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

# DAS VERHALTEN VON PARAMETERN DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS NACH HYDROXYETHYLSTÄRKE-INFUSION BEI STRUMARESEZIERTEN PATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRIKE KÄFER
aus Schwenningen

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel

---

gedruckt bei H. - J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Inhaltsverzeichnis


| | | |
|---|---|---|
| | Einleitung | 1 |
| 1. | Allgemeine Bemerkungen über das Stoffgebiet | 4 |
| 1.1 | Beschreibung der Parameter | 4 |
| 1.1.1 | Glucose | 4 |
| 1.1.2 | Glucose-6-Phosphat | 4 |
| 1.1.3 | Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase | 5 |
| 1.1.4 | ATP | 6 |
| 1.1.5 | 2,3-DPG | 6 |
| 1.2 | Halothan | 9 |
| 1.3 | Plasma-Protein-Fraktion (Albumin) | 10 |
| 1.4 | Hydroxyethylstärke | 12 |
| 1.4.1 | Zusammensetzung und Herstellung | 12 |
| 1.4.2 | Wirkung | 13 |
| 1.4.3 | Nebenwirkungen | 14 |
| 2. | Methodik | 16 |
| 2.1 | Patientenauswahl | 16 |
| 2.2 | Narkose | 16 |
| 2.3 | Infusionen | 16 |
| 2.4 | Operationen | 17 |
| 2.5 | Blutentnahme | 17 |
| 2.6 | Klinisch-chemische Untersuchungsmethoden | 18 |
| 2.6.1 | Glucose-Bestimmungsmethode | 18 |
| 2.6.2 | Glucose-6-Phosphat-Bestimmungsmethode | 19 |
| 2.6.3 | Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Bestimmungsmethode | 20 |
| 2.6.4 | ATP-Bestimmungsmethode | 22 |
| 2.6.5 | 2,3-DPG-Bestimmungsmethode | 25 |
| 3. | Ergebnisse | 28 |
| 3.1 | Statistik | 28 |
| 3.2 | Glucose (Gesamtgruppen) | 28 |
| 3.3 | Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase (Gesamtgruppen) | 29 |
| 3.4 | ATP (Gesamtgruppen) | 29 |

| | | |
|---|---|---|
| 3.5 | 2,3-DPG | 29 |
| 3.6 | Glucose (Strumen) | 35 |
| 3.7 | Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase (Strumen) | 35 |
| 3.8 | ATP (Strumen) | 35 |
| | | |
| 4. | Diskussion | 39 |
| 4.1 | Stoffwechsellage der Patienten | 39 |
| 4.2 | Halothan und Kohlenhydratstoffwechsel | 44 |
| 4.3 | Plasma-Protein-Fraktion (Albumin) und Kohlenhydratstoffwechsel | 46 |
| 4.4 | HES und Kohlenhydratstoffwechsel | 47 |
| 4.5 | Glucose | 49 |
| 4.6 | Glucose-6-Phosphat | 52 |
| 4.7 | Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase | 53 |
| 4.8 | ATP | 54 |
| 4.9 | 2,3-DPG | 56 |
| 4.10 | Strumektomien | 57 |
| | | |
| 5. | Zusammenfassung | 60 |
| | | |
| 6. | Tabellarischer Anhang | 62 |
| 6.1 | Glucose | 62 |
| 6.2 | Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase | 64 |
| 6.3 | ATP | 66 |
| 6.4 | 2,3-DPG | 68 |
| | | |
| 7. | Literaturverzeichnis | 70 |

Einleitung

An ein kolloidales Volumenersatzmittel werden folgende Grundforderungen gestellt (1, 5, 37, 48, 49):

1. Der kolloidosmotische Druck soll etwa dem des Plasmas entsprechen und die Molekülgröße des Kolloids so bemessen sein, daß eine Verweildauer in der Blutbahn über mehrere Stunden garantiert ist.

2. Eine konstante, genau bekannte molekulare Zusammensetzung der Lösung muß gewährleistet sein.

3. Die Viskosität der kolloidalen Lösung soll etwa der des Blutes entsprechen.

4. Die Substanz darf im Organismus nicht lange gespeichert, sondern muß vollständig abgebaut und/oder ausgeschieden werden.

5. Eine toxische Wirkung darf nicht vorliegen.

6. Die Lösung darf keine allergische oder pyrogene Wirkung entfalten und keine Sensibilisierung herbeirufen.

7. Sie muß sterilisierbar sein.

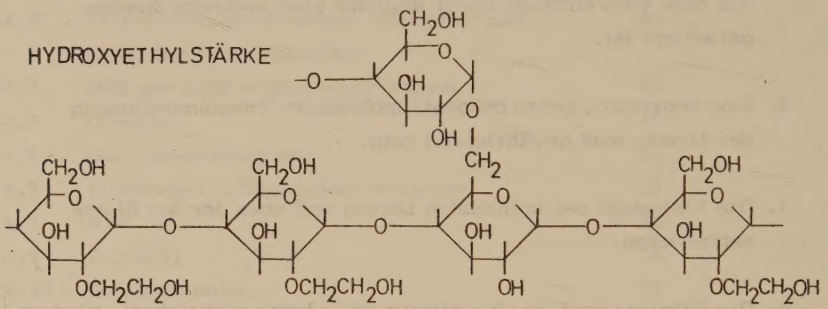
8. Sie muß Haltbarkeit und Stabilität gegenüber starken Temperaturschwankungen und gegen Schütteln aufweisen.

9. Das Präparat soll billig und in größeren Mengen herstellbar sein.

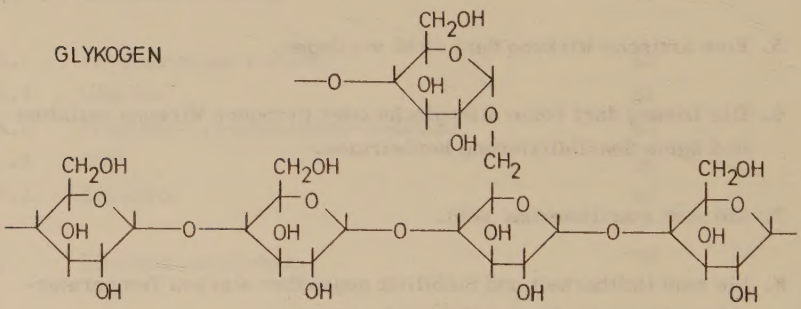
Seitdem WALTON und THOMPSON (145, 146, 147) die Hydroxyethylstärke erstmals systematisch untersuchten, konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, daß sie die meisten dieser Grundforderungen erfüllt.

Trotzdem liegen bisher kaum Erkenntnisse vor, ob und in welcher Weise die glykogenähnlichen HES-Moleküle den Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels beeinflussen.

HYDROXYETHYLSTÄRKE



GLYKOGEN



Es ist bekannt, daß die Hydroxyethylstärke teilweise von der Amylase im Blut angegriffen und gespalten wird (11,33). Außerdem berichten einige Autoren (11, 62, 92, 146) über ihre vorübergehende Aufnahme in Körperzellen.

Es wäre daher denkbar, daß die Hydroxyethylstärke-Moleküle im Organismus in ihre Glucosebestandteile gespalten und so in die Glykolyse eingeschleust werden würde. Andererseits wäre es auch möglich, daß glucoseähnliche Spaltprodukte in den normalen Ablauf der Meta-

bolisierung der Kohlenhydrate eingreifen und ihn hemmen könnten. Ziel dieser Studie ist es daher zu untersuchen, wie sich der Kohlenhydratstoffwechsel von Patienten, denen im Verlauf einer leichteren chirurgischen Operation 500 ml Hydroxyethylstärke[1] infundiert wurden im Vergleich zu dem von Patienten, die intraoperativ dieselbe Menge Plasma-Protein-Fraktion[2] erhielten, verhält.
Es soll daher ein Beitrag zur Überprüfung von Punkt 4 dieser Grundforderungen geliefert werden.

1) Plasmasteril$^{R}$, Fresenius

2) Plasmanate$^{R}$, Cutter

## 1. Allgemeine Bemerkungen über das Stoffgebiet

### 1.1 Beschreibung der Parameter

#### 1.1.1 Glucose

Der Mensch nimmt pflanzliche und tierische Nahrung zu sich. Darin sind neben Wasser, Salzen, Vitaminen und Spurenelementen vor allem die Nährstoffe Fett, Eiweiß und Kohlenhydrate enthalten (70). Sie liefern die Energie für die mechanische und chemische Arbeit des Körpers.

Die Kohlenhydrate decken mit ihrem physiologischen Brennwert von 17,2 kJ/g bei mitteleuropäischer Ernährungsart ungefähr 50 - 70 % des Energiebedarfs. Pflanzliche Stärke, Glykogen und in zunehmenden Maß auch Saccharose stellen dabei die wichtigsten dar. Lactose und Maltose spielen eine geringere Rolle.

Im Speichel und im Pankreassekret ist das Enzym Alpha-Amylase enthalten, das die alpha-glykosidischen-1,4-Bindungen der Stärke und des Glykogens spaltet und so die Polysaccharide über Dextrine zu Disacchariden abbaut.

Die Dünndarmepithelien besitzen am Bürstensaum Disaccharidasen, die Maltose, Isomaltose, Saccharose und Lactose in ihre Monosaccharideinheiten Glucose, Galactose und Fructose hydrolysieren. Nur diese können durch die Darmwand in den Körper aufgenommen werden. Täglich werden ungefähr 200 - 250 g Glucose und 10 - 15 g Galactose mit Hilfe eines aktiven Transportmechanismus und 30 - 60 g Fructose durch erleichterte Diffusion resorbiert (36).

Die Monosaccharide, von denen Glucose im menschlichen Organismus das wichtigste darstellt, gelangen in den Blutkreislauf und werden über die Pfortader zur Leber transportiert und dort zum größten Teil in die Hepatozyten aufgenommen. Dort werden sie entweder metabolisiert oder gespeichert.

#### 1.1.2 Glucose-6-Phosphat

Nachdem die Glucose in die Zelle aufgenommen worden ist, wird sie dort zuerst in einer energieverbrauchenden Reaktion zu Glucose-6-

Phosphat phosphoryliert. Das nötige Phosphat für diese Hexokinase-Reaktion liefert ATP, beziehungsweise ein Magnesium-ATP-Komplex (15, 36, 81, 110).
Als Enzym wirkt die Hexokinase, die fast in allen Geweben vorkommt. Ihre Aktivität wird durch Glucose-6-Phosphat im Sinne einer Produkthemmung inhibitiert (54), Sie greift außer Glucose auch andere Hexosen an.
In der Leber und in der Niere existiert außerdem die Glucokinase. Sie wirkt nur auf Glucose und wird durch Glucose-6-Phosphat nicht gehemmt (81). Ihre Aktivität ist abhängig vom Funktionszustand der Leber und unterliegt großen Schwankungen. In der Fastensituation ist sie erniedrigt und im Diabetes kaum nachweisbar, bei Nahrungszufuhr und Insulinausschüttung steigt sie an (110).

1.1.3 Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase

Die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase ist ein Enzym aus der Glykolyse. Es katalysiert die reversible Spaltung von Fructose-1,6-Diphosphat in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-Phosphat. Dem chemischen Mechanismus nach handelt es sich bei dieser Reaktion um eine Aldolkondensation, beziehungsweise deren Umkehrung (36). Fructose-1,6-Diphosphat wird über die beiden Phosphatreste an die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase gebunden. Die Carbonylgruppe des Substrats und die endständige Aminogruppe eines Lysinrests aus dem Enzym gehen eine kovalente Bindung ein. Sie bilden unter Wasserabspaltung eine Schiff'sche Base. Dann wird die Doppelbindung in das Zuckermolekül verschoben. Seine Struktur entspricht jetzt der Enolform von Fructose. Mit Hilfe der Imidazolgruppe eines Histidinrests aus der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase wird Wasserstoff innermolekular verschoben und dabei das Molekül gespalten (36, 81).
Die Skelettmuskel-Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase hat ein Molekulargewicht von ungefähr 160 000 und besteht aus vier Untereinheiten (81). Sie hat eine Halbwertszeit von 20 Tagen (29).
Die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase ist spezifisch für Dihydroxyacetonphosphat, während Glycerinaldehyd-3-Phosphat durch andere Aldehyde ersetzt werden kann (110). So kann z.B. auch Fructose-1,6-Phosphat von ihr zerlegt werden.

Man kann aufgrund ihrer unterschiedlichen Affinität zum Substrat zwei Arten differenzieren. Die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase A (Muskeltyp) kommt in vielen Geweben vor und spaltet Fructose-1,6-Diphosphat viel schneller als Fructose-1-Phosphat. Den zweiten Typ, die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase B (Lebertyp), findet man nur in der Leber sowie in der Niere. Dieses Enzym spaltet die beiden Substrate gleich schnell (54).

### 1.1.4 ATP

Damit die dem Körper zugeführte Energie für den Organismus nutzbar wird, muß sie in eine spezielle Form, die der sogenannten energiereichen Bindung, gebracht werden. Das ATP spielt dabei eine wichtige Rolle. Seine drei Phosphatreste sind jeweils durch Bindungen mit einem hohen Gruppenübertragungspotential, miteinander verknüpft. Die chemische Energie, die bei den Abbaureaktionen des Katabolismus frei wird, kann im Körper dazu verwendet werden, an ADP einen anorganischen Phosphatrest anzuhängen.
Im Bedarfsfall wird das ATP wieder zu ADP und dem Phosphat aufgespalten. Dabei wird ein Energiebetrag von 30,5 kJ/mol frei, der für den Ablauf der energieverbrauchenden Reaktionen in der Zelle verwendet wird (81).
Das ATP wurde 1929 entdeckt (81). LOHMANN fand 1930 die Strukturformel. In den dreißiger Jahren wurde seine Beteiligung an der Glykolyse erforscht. 1941 erkannte LIPMAN, welche zentrale Rolle das ATP bei der biologischen Energieübertragung spielt (54). ATP wird in allen menschlichen Zellen gebildet (15). Bei pH 7 liegen ATP und ADP in ionisierter Form vor (81). Außerdem bilden sie, bedingt durch die hohe Affinität der Pyrophosphatgruppe für zweiwertige Kationen und eine relativ hohe Magnesium-Ionen-Konzentration, Magnesium-ATP- und Magnesium-ADP-Komplexe. Bei den meisten enzymatischen Reaktionen, bei denen ATP als Phosphatdonator beteiligt ist, liegt ATP in Form dieses Komplexes vor (54, 81).

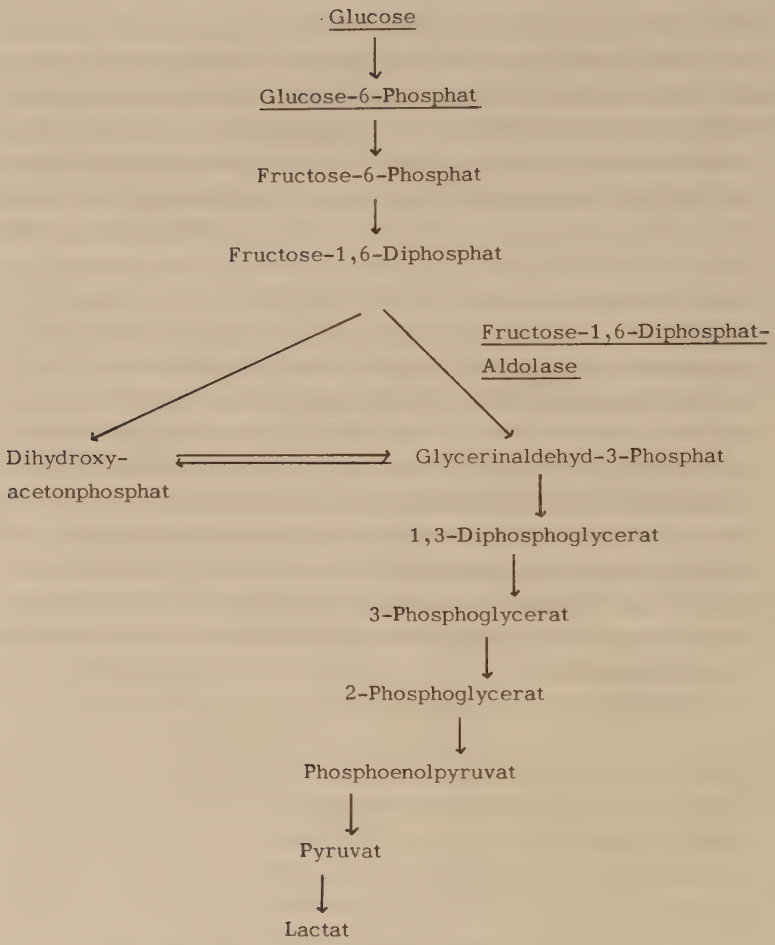
### 1.1.5 2,3-Diphosphoglycerat

2,3-Diphosphoglycerat kommt vor allem in den roten Blutkörperchen

vor.

Die reifen Erythrozyten sind kernlos und besitzen weder Ribosomen, noch Mitochondrien. Sie können ihren Energiebedarf nur durch den Abbau der Blutglucose decken. So werden täglich ungefähr 10 - 30 g Glucose zu Lactat umgesetzt, das auf dem Blutweg zur Leber transportiert und dort zum großen Teil zu Glucose resynthetisiert wird (36, 68). Etwa 10 % des Abbaus geschieht über den Pentose-Phosphatweg (132). Dabei wird NADP reduziert. Es dient der Reduktion des ständig in geringen Mengen entstehenden MetHb (Ferri-Hämoglobin), das keinen Sauerstoff binden kann, zu Hämoglobin. Außerdem ist reduziertes NADP Wasserstoffdonator in der Glutathionreductase-Reaktion.

Den überwiegenden Anteil an der Energiegewinnung hat mit ungefähr 90 % die anaerobe Glykolyse. Dabei findet eine Substratkettenphosphorylierung statt, die den Aufbau von ATP ermöglicht. Das Adenosintriphosphat wird im Erythrozyten für die Aufrechterhaltung der Zellstruktur und des intrazellulären Elektrolytmilieus verwendet (36, 68). Im Verlauf der Glykolyse wird als Besonderheit im Erythrozyt aus 1,3-DPG mit Hilfe der Diphosphoglyceratmutase 2,3-DPG gebildet. Dieses wird zu 3-Phosphoglycerat dephosphoryliert und geht so wieder in die Glykolyse ein.




Glycolyse (Embden-Meyerhoff-Weg)

## 1.2 Halothan

Halothan wurde 1951 von SUCKLING synthetisiert und von RAVENTOS pharmakologisch untersucht. JOHNSTONE wendete es 1956 in England erstmals klinisch an.
Wegen seiner vielen günstigen Eigenschaften ist Halothan schnell zu einem der wichtigsten Narkosemittel geworden.
Halothan ist chemisch ein 2-brom-2-chlor-1,1,1-trifluoräthan. Als halogenhaltiger Kohlenwasserstoff steht es dem Chloroform nahe (78). Die schwere, farblose Flüssigkeit wird mit 0,1 % Thymolzusatz als Stabilisator lichtgeschützt in braunen Flaschen aufbewahrt (37). Der Dampf ist nicht brennbar und reizt die Schleimhäute des Atemtrakts nicht (37, 136). Halothan ist relativ inert und nimmt nur an wenigen chemischen Reaktionen teil (20).
Bei unseren Patienten gelangte das Anaesthetikum mit der Atemluft in die Lungen. Dort diffundiert es durch die Alveolarmembran in die Kapillaren (37). Über den Blutweg gelangt Halothan in alle Gewebe. Wegen seiner guten Fettlöslichkeit kann es in lipidhaltigen Geweben, wie zum Beispiel im Fettgewebe, im Gehirn und in der Leber, gespeichert werden (32). Nach Beendigung der Narkose wird das Halothan zum großen Teil schnell über die Lungen abgeatmet. Ungefähr 15 - 20 % (112) werden jedoch in der Leber metabolisiert und vorwiegend als Trifluoressigsäure über die Nieren ausgeschieden (135).
Halothan wirkt stark narkotisierend, während die relaxierende und analgetische Wirkung wesentlich schwächer ist. Es wird deshalb in Kombination mit anderen Anaesthetika angewendet (37, 78). Das Herz reagiert auf Halothan mit einer Bradykardie (41). Am Myokard ist zusätzlich die Kontraktionsfähigkeit herabgesetzt.
Gleichzeitig wird in der Peripherie der Gefäßwiderstand vermindert. Diese Vasodilatation und die Abnahme der Herzleistung führen zu einer Blutdrucksenkung. Halothan hat außerdem eine stark ausgeprägte atemdepressive Wirkung, wobei das Atemzentrum nicht mehr auf einen Anstieg der Kohlendioxid-Blut-Spannung reagiert (37, 78, 136). Viele Autoren schreiben Halothan eine leberschädigende Komponente zu (19, 88), einheitliche Ergebnisse liegen aber zu diesem Problem nicht vor.

## 1.3 Plasma-Protein-Fraktion (Albumin)

Der Gesamtproteingehalt des Plasmas beträgt 6 - 8 g/100 ml. Dieser Eiweißanteil setzt sich aus einem Gemisch von ungefähr 100 verschiedenen Proteinarten zusammen (15, 54).
Mit einem Anteil von ca. 60 % stellen die Albumine die größte Gruppe dar (68). Sie haben ein Molekulargewicht von 69 000 (54). Ihre Halbwertszeit gibt SCHÖNITZER (123) mit 14 Tagen, GOFFERJE (42) mit 19 Tagen und HARPER (54) mit 17 - 27 Tagen an.
Das Albumin wird in den Ribosomen der Leberparenchymzellen in einer Vorstufe synthetisiert und in das endoplasmatische Retikulum abgegeben. Von dort gelangt es zum Golgi-Apparat, wo von dem Proalbumin ein Pentapeptid abgespalten wird. Das dadurch entstandene Albumin wird in Vesikeln zur Zellmembran transportiert und in das interstitielle Gewebe ausgeschüttet. Es erreicht schließlich das Lebervenenblut (68). Auf diese Weise stellt die Leber täglich beim erwachsenen Mann ungefähr 10 - 16 g Albumin her (52, 54).
Der Abbau, der wieder in der Leber stattfindet, macht pro Tag ca. 10 % der Körpergesamtmenge aus (123).
Der Proteinstoffwechsel wird normalerweise durch das Aminosäureangebot an die Leberzelle und durch Hormoneinflüsse geregelt. Der Albuminaufbau ist von diesen Parametern weitgehend unabhängig, er wird primär durch den onkotischen Druck des Blutplasmas gesteuert (68). Der Abbau verläuft nach SIEGENTHALER (132) als exponentielle Funktion des Plasmapools.
Das Albumin hat im Körper verschiedene Aufgaben:

1. Es reguliert den kolloidosmotischen Druck im Gefäßsystem. Der kolloidosmotische Druck im Blutplasma beträgt ca. 25 mm Hg (70). Dieser wird zum großen Teil vom Albumin verursacht, weil dieses mit seinem verhältnismäßig geringen Molekulargewicht in einer hohen Konzentration vorliegt (36). Der Eiweißgehalt der interstitiellen Flüssigkeit ist in den meisten Organen geringer, sodaß dort nur ein kolloidosmotischer Druck von ungefähr 4 mm Hg herrscht. Demnach liegt ein Druckgefälle vom Kapillarraum zum Interstitialraum vor, der dem Blutdruck entgegen wirkt. Dadurch wird unter normalen Bedingungen ein übermäßiger Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen und damit das Auftreten von Oedemen verhindert (70).

2. Albumin dient dem Blut als Carrier für niedermolekulare und wasserunlösliche Substanzen wie indirektes Bilirubin, Vitamine, Kationen (Magnesium und Calcium) und Spurenelemente (36). Es transportiert freie Fettsäuren und Gallensäuren und hat so eine Klärfunktion im Fettstoffwechsel (123). Albumin dient außerdem vielen Medikamenten wie Antibiotika, Sulfonamiden, Salizylaten und Barbituraten als Vehikel (123). Ein Albuminmolekül kann beispielsweise 20 - 25 Bilirubin-, 9 Stearinsäure- oder 5 - 7 Salizylsäuremoleküle binden (15). Für die Transportfunktion ist von Bedeutung, daß sich ca. 60 % der Gesamtmenge im interstitiellen Raum befindet. Albumine konnten in Tränenflüssigkeit, Schweiß, Speichel, Magensaft und Oedemen nachgewiesen werden (54).
   Der Plasmaanteil wechselt nach SCHÖNITZER (123) zweimal innerhalb von 24 Stunden in das Interstitium über. Durch diese hohe Austauschrate zwischen Gefäßsystem und Extravaskulärraum kann Albumin einen bedeutenden Teil des Antransports von Nahrungsstoffen sowie den Abtransport von Schlacken übernehmen (123).
3. Nach SCHÖNITZER haben die Plasmaproteine ungefähr einen Anteil von 16 % an der Gesamtpufferkapazität des Körpers (123).
   Die Bedeutung der Albumin-Lösungen als Infusionen begann, als COHN et al. im zweiten Weltkrieg eine Methode für die industrielle Herstellung fanden. Sie trennten die Plasmaproteine, indem sie sie bei einer Temperatur von minus 5 Grad Celsius mit verschieden hohen Äthanolkonzentrationen versetzten. Bei einer Behandlung mit 40 % Äthylalkohol konnten sie das Albumin in der Fraktion 5 isolieren (50, 54, 92). Um die Hepatits-Gefahr auszuschließen, erhitzt man das Plasma 10 Stunden lang auf 60 Grad Celsius (50, 92).
   Die von uns verwendete Plasma-Protein-Fraktion wird auf dieselbe Art hergestellt wie die reine Albuminlösung. Sie enthält noch geringe Globulinanteile, die aber ihre Wirksamkeit nicht beeinträchtigen (92). Die 5 % Plasma-Protein-Fraktion und die 5 % Albumin-Lösung werden klinisch zur Behandlung von Volumenmangelsituationen eingesetzt.

## 1.4 Hydroxyethylstärke

1937 infundierte TERASHIMA (142) Kaninchen Stärke und Glykogen. Eine nachhaltige intravasale Volumenverbesserung konnte dadurch nicht erreicht werden, weil die Alpha-Amylase diese Substrate sofort angreift und hydrolysiert.
WIEDERSHEIM (152) untersuchte 1956 das Stärkederivat Oxyethylstärke. Er erreichte damit bei Hunden und Katzen einen Blutdruckanstieg, der über mehrere Stunden anhielt.
WALTON und THOMPSON (146) suchten systhematisch nach einem Plasmaersatzmittel, das für den klinischen Einsatz optimal geeignet sein sollte. In ihren Experimenten hatte die Hydroxyethylstärke (HES) die besten pharmakologischen Eigenschaften.
Nach weiteren Untersuchungen wurde HES 1973 in den USA und in Japan und 1974 in der Bundesrepublik Deutschland für den Arzneimittelmarkt freigegeben (92).

### 1.4.1 Zusammensetzung und Herstellung

HES besteht wie das Glykogen aus einer langen verzweigten Kette von Glucose-Einheiten, die alpha-1,4-glykosidisch aneinandergeknüpft sind. Die Verzweigungen entstehen durch 1,6-glykosidische Bindungen. Als Besonderheit besitzt die Hydroxyethylstärke an ihren Kohlenstoffatomen Hydroxyethylgruppen.
Das von uns verwendete HES hatte einen Substitutionsgrad von 0,7 und ein mittleres Molekulargewicht von 450 000. Die Molekulargewichtsverteilung ist ähnlich breit wie bei Amylopectin und Glykogen. 90 % der Moleküle haben ein Molekulargewicht zwischen 10 000 und 1 000 000. Im Körper wird der hochmolekulare Anteil sofort enzymatisch gespalten. Die kleinen HES-Moleküle mit einem Molekulargewicht unter 50 000 werden rasch über die Niere ausgeschieden. So liegen schon kurz nach Infusionsende etwa 85 % der Moleküle im Bereich zwischen 40 000 und 100 000 (92).
Die native Stärke besteht aus der unverzweigten Amylose und dem verzweigten Amylopectin. Als Ausgangsmaterial für die Hydroxyethylstärkeherstellung verwendet man die sogenannten wachsartigen Stärken von manchen Mais- und Sorghumarten, die zu über 95 % aus dem kompakteren und in Lösung stabileren Amylopectin bestehen (92). Zuerst wer-

den die Stärkekörner bis zu einem Durchschnittsmolekulargewicht von 450 000 säurehydrolytisch aufgespalten. Dann setzt man sie im alkalischen Medium mit Äthylenoxid um, bis jeweils ungefähr 7 von 10 Glucose-Einheiten eine Hydroxyethylgruppe besitzen (Substitutionsgrad 0,7) (92). Die ätherartige Bindung erfolgt vorwiegend an das Kohlenstoffatom in Position 2, weniger an das in Position 3 und Position 6. Das ist für die intravasale Verweildauer des Plasmaersatzmittels wichtig, denn die Amylase im Blut kann C2-substituierte HES-Moleküle besonders schlecht angreifen (11, 145, 154).
Diese Substanz wird schließlich noch von den leberschädlichen Nebenprodukten Äthylenglykol und 2-Chloräthanol gereinigt (92).

1.4.2 Wirkung

Die Volumenwirkungen von HES sind abhängig von Molekulargewicht und Substitutionsgrad. Diese Parameter wurden so gewählt, daß der intravasale Effekt der Hydroxyethylstärke dem von Humanalbumin ähnlich werden sollte.
Bei den bisherigen Untersuchungen war ihre Volumenwirkung tatsächlich mit der von Dextran 70 und Humanalbumin vergleichbar (59, 63, 71). THOMPSON (150) fand bei Hunden nach HES-Infusionen von 25 ml/kg Körpergewicht einen Initialanstieg, der mit dem von Dextran 70 übereinstimmte. Die Hydroxyethylstärke wurde, wie das Humanalbumin, etwas langsamer eliminiert als das Dextran 70. METCALF (98) beschreibt, daß bei seinen Experimenten 6 Stunden nach einer Infusion von 1 000 ml HES bei chirurgischen Patienten das Plasmavolumen noch um 500 ml erhöht war.
Zur Beurteilung der Volumeneigenschaften von HES hat JESCH (66) bei splenektomierten Hunden eine extreme isovolämische Hämodilution durchgeführt. Der Hämatokrit wurde bis auf 10 % erniedrigt. Alle Tiere überlebten die Hämodilution, drei Tage später lagen ihre Blutvolumenwerte wieder im Normbereich.
HÖLSCHER et al. (63) unternahmen an Ratten isovolämische Hämodilutionen bis zu Hämatokrit-Werten von 20 % mit HES und Dextran 60. Auch hier überlebten alle Tiere. Ihre Nieren zeigten keine pathologischen Veränderungen.
KRAATZ (76) berichtet über gute Ergebnisse nach präoperativ durchgeführten Hämodilutionen mit HES/Humanalbumin und Dextran/Human-

albumin bei Patienten.

1.4.3 Nebenwirkungen

1. HES beeinflußt die Blutgerinnung. Es kommt zu einem dilutionsbedingten Abfall der Gerinnungsfaktoren (94).
   PETER (107) fand in klinischen Untersuchungen eine Verzögerung der Blutgerinnung durch HES und Dextran 60. Die gemessenen Gerinnungsfaktoren waren bei ihm innerhalb physiologischer Schwankungsbreiten vermindert. Die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten war bei Dextran 60 im Gesamtkollektiv und bei HES im männlichen Kollektiv erniedrigt.
   HARKE (53) berichtet über eine klinisch-experimentelle Untersuchungsreihe, in der neben Dextran auch die Hydroxyethylstärke eine Hemmung der Thrombozytenfunktion bewirkte, die er auf kolloidspezifische Effekte zurückführt. THOMPSON (148) ersetzte bei Hunden 25 ml/kg Körpergewicht Blut durch HES, Dextran 70 und physiologische Kochsalzlösung. Die Blutungszeiten bei Ohrläppchen- und Pfotenpunktionen waren bei HES- und Dextran 70-Gabe gegenüber NaCl-Gabe erhöht.
   Auch GARZON, GOLLUB und KARLSON (40, 44, 67) berichten über erhöhte Blutungszeiten bei Hunden, die HES erhalten hatten.
   Eine Ursache für die beobachteten Gerinnungsverzögerungen ist nach LEWIS (86) der sogenannte Coating-effect. HES soll die Thrombozyten umhüllen und so ihre Aktivität herabsetzen.
   Die in klinischen Studien beobachteten Gerinnungsverzögerungen lagen innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite (79). Sie wirkten der durch die Operation bedingten Hyperkoagulabilität entgegen.
   HES hat in klinischen Mengen keinen Einfluß auf die Blutgruppenbestimmung (72).
2. Die Molekularstruktur von der Hydroxyethylstärke ist der von Glykogen sehr ähnlich. Deshalb ist sie im allgemeinen gut verträglich und ruft kaum allergische Reaktionen hervor (14, 89, 96, 118).
   MAURER (96) führte eine Vergleichsstudie durch. Er verwendete hochmolekulare Hydroxyethylstärke mit einem mittleren Molekulargewicht von 2,5 mio. und konnte weder im Tierversuch noch beim Menschen immunogene Reaktionen hervorrufen.
   Es existieren aber auch Berichte über anaphylaktoide Reaktionen nach

HES-Infusionen (95, 114, 117). RING (117) führte 1975 an 31 Krankenhäusern eine prospektive Studie über anaphylaktoide Nebenwirkungen von HES durch. Er bestimmt für HES Gesamtinzidenzwerte von 0,085 % (Dextran 0,032 %, Plasmaproteine 0,014 %, Gelatine 0,115 %). Schwere anaphylaktoide Reaktionen kamen bei HES in 0,006 % der Fälle vor (Dextran 0,008 %, Plasmaproteine 0,003 %, Gelatine 0,038 %). RITTMEYER (118) untersuchte 250 Patienten, die 500 - 1 000 ml HES erhalten hatten. Er fand bei einem eine allergische Hautreaktion. Er wertete außerdem die Ergebnisse von 15 000 durchgeführten HES-Infusionen aus, wobei er keine HES-bedingte anaphylaktoide Kreislaufreaktion beobachtete. SCHÖNING (122) berichtet nach HES-Gabe über ernste pathergische Reaktionen an Haut und Respirationstrakt orthopädischer Patienten mit einer Häufigkeit von unter 0,67 %.
Als Mechanismus der anaphylaktoiden Reaktionen kann eine Histaminfreisetzung ausgeschlossen werden (31, 89).
RICHTER (113, 114) zeigte, daß HES ein schwaches Immunogen ist, welches präzipitierende Antikörper induzieren kann.

3. Mehrere Autoren haben gezeigt, daß HES die Nierenfunktion nicht stört (38, 58, 59, 79, 102, 147).

4. JESCH et al. (66), BOON et al. (12), GOFFERJEE und HOSSLICK (43) sowie KÖHLER et al. (73, 74) beobachteten einen signifikanten, über mehrere Tage anhaltenden Anstieg der Serum-Amylase-Werte. KÖHLER et al. (73, 74) zeigten, daß diesem Anstieg die Bildung eines HES-Amylase-Komplexes zu Grunde liegt, der nur verzögert renal eliminiert werden kann. Ob gleichzeitig eine Enzyminduktion vorliegt, ist bisher nicht bekannt.

## 2. Methodik

### 2.1 Patientenauswahl

An unseren Untersuchungen haben insgesamt 55 weibliche und männliche Patienten teilgenommen, die sich einer leichteren chirurgischen Operation unterziehen mußten. Sie waren zwischen 16 und 80 Jahre alt. Wir achteten darauf, daß die Patienten stoffwechselgesund waren, insbesondere schlossen wir Diabetiker aus der Versuchsreihe aus.

### 2.2 Narkose

Alle Patienten waren vom Vorabend her nüchtern (17 Uhr). 30 bis 60 Minuten vor der Operation wurden sie mit 1,2 - 2 ml Thalamonal$^{R}$[1] (enthält 0,05 mg Fentanyl und 2,5 mg Droperidol pro ml) sowie mit 0,5 mg Atropin prämediziert.
Die Narkose wurde mit Etomidate (Hypnomidate$^{R}$)[2] eingeleitet.
Es fand eine Inhalationsnarkose im halbgeschlossenen System statt. Die Patienten wurden mit 0,5 - 0,8 Vol% Halothan und einem Gemisch von Lachgas und Sauerstoff kontrolliert beatmet.
Die Relaxation zur Intubation erfolgte mit Succinylcholin (Succinyl-Asta$^{R}$)[3]. Sie wurde während der Operation mit Pancuronium-Bromid (Pancuronium$^{R}$)[4] aufrechterhalten.

### 2.3 Infusionen

Wir teilten unser Gesamtkollektiv in zwei zufällige Gruppen, indem wir allen Patienten, die an einem ungeradzahligen Tag des Monats geboren waren, unter der Narkose die zu untersuchende Hydroxyethylstärke infundierten, während der Rest als Vergleichsgruppe Plasma-Protein-Fraktion erhielt. Wir untersuchten insgesamt das Blut von 30 Patienten,

[1] Thalamonal$^{R}$, Janssen, Düsseldorf
[2] Hypnomidate$^{R}$, Janssen, Düsseldorf
[3] Succinyl-Asta$^{R}$, Asta, Bielefeld
[4] Pancuronium$^{R}$, Organon, Oberschleissheim

denen intraoperativ 500 ml HES verabreicht wurde und das von 25 Patienten, die unter denselben Bedingungen 500 ml Plasma-Protein-Fraktion erhalten hatten. Als Hydroxyethylstärke verwendeten wir Plasmasteril$^{R}$ (Hersteller: Mc Gaw Laboratories Glendale, California, USA, Dr. Fresenius KG Bad Homburg). Diese 6 % HES-Lösung in 0,9% NaCl besitzt ein mittleres Molekulargewicht von 450 000 und einen Substitutionsgrad von 0,7.

Die 5% Plasma-Protein-Fraktion (Plasmanate$^{R}$, Hersteller: Cutter Laboratories, Inc., Berkeley, Californien, USA, Vertrieb: Troponwerke Köln) war folgendermaßen zusammengesetzt:

100 ml Infusionslösung enthalten:

5 g Plasma-Proteine vom Menschen (bestehend aus 88 % Albumin, 7 % alpha-Globulin, 5 % beta-Globulin)
0,46 g Natriumchlorid
0,25 g Natriumacetat-Trihydrat
0,0665 g Natriumcaprylat
0,0985 g 3-Acetyltryptophan
Wasser ad 100 ml.

(Wegen des überwiegenden Albuminanteils entspricht sie im folgenden "Humanalbumin","Albumin" und "HA").

## 2.4. Operationen

Bei den untersuchten Patienten wurden im einzelnen folgende Operationen durchgeführt:

| | HÄS | HA |
|---|---|---|
| Strumaresektion | 5 | 7 |
| Herniotomie | 3 | 5 |
| Mammaablatio | 7 | 3 |
| Cholezystektomie | 7 | 2 |
| leichtere urolog. Op. | 8 | 8 |

## 2.5 . Blutentnahme

Wir entnahmen bei jedem Patienten drei Blutproben und bestimmten jeweils die Parameter ATP, Glucose, Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase, 2,3 DPG und Glucose-6-Phosphat.

1. Blutentnahme: ("prä"-Wert) im Einleitungsraum am prämedizierten und eingeleiteten Patienten.
2. Blutentnahme: ("post"-Wert) im Aufwachraum, nach Beendigung der Operation und Narkose am extubierten und spontan atmenden Patienten.
3. Blutentnahme: ("1. Tag"-Wert) im Krankenzimmer auf der Station am Morgen des ersten postoperativen Tages zwischen 7 Uhr und 7.30 Uhr.

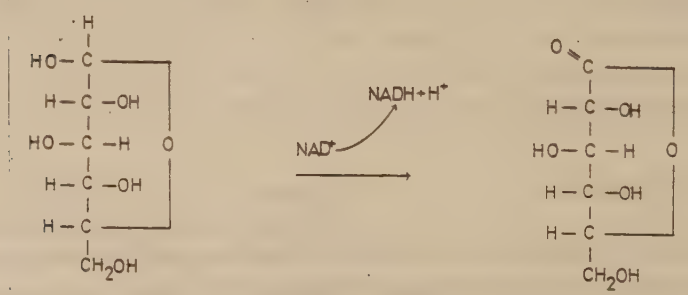
Bis zu diesem Zeitpunkt wurde unseren Patienten außer der jeweiligen Infusion nur eine ausreichende Menge Flüssigkeit in Form von physiologischer Kochsalzlösung zugeführt.
Wir enteiweißten das frische venöse Blut noch beim Patienten. Dann brachten wir die Proben eisgekühlt ins Labor und verarbeiteten sie dort so schnell wie möglich weiter.

## 2.6 Klinisch-chemische Untersuchungsmethoden

### 2.6.1 Glucose-Bestimmungsmethode

Für unsere Blutzucker-Bestimmungen wurden im wesentlichen Reagenzien der Firma Merck benützt.
Reaktion:
ß-D-Glucose wird, in der von der Glucose-Dehydrogenase katalysierten Reaktion, zu D-Gluconolacton oxidiert. Als Wasserstoffakzeptor dient dabei das NAD.

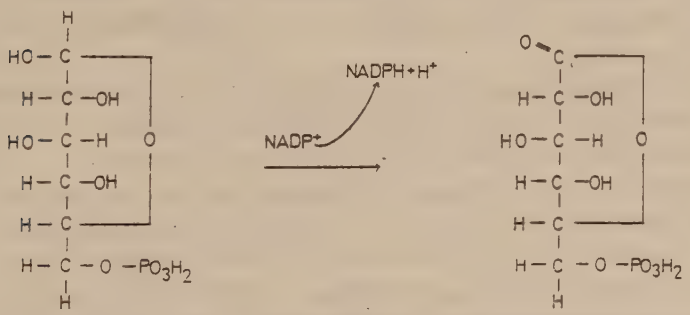
$$\text{ß-D-Gluc} + NAD^+ \xrightarrow{\text{Gluc-DH}} \text{D-Gluconolacton} + NADH + H^+$$



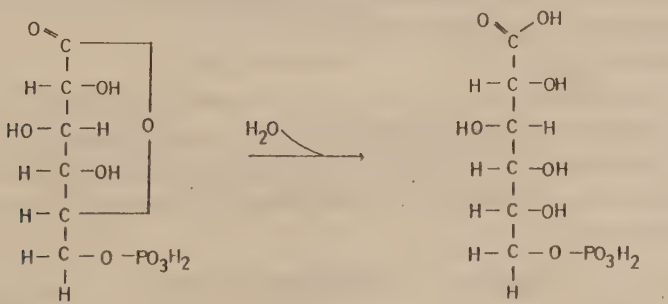
Die am Photometer gemessene Extinktion ist proportional zur entstandenen NADH-Menge und damit ein direktes Maß für die umgesetzte Glucose-Menge.
Unsere Blutzuckermessungen wurden streng nach den Anleitungen der Firma Merck durchgeführt.

2.6.2 Glucose-6-Phosphat-Bestimmungsmethode
Methode: (8)
Reaktion: (4, 15, 36)
Der Nachweis des Glucose-6-Phosphats erfolgt mit Hilfe von Teilreaktionen aus dem Pentose-Phosphat-Weg.
Glucose-6-Phosphat wird unter Beteiligung von NADP als Wasserstoffakzeptor am glykosidischen Kohlenstoffatom dehydrogeniert. Als Enzym wirkt die Glucose-6-P-Dehydrogenase.

$$\text{Gluc-6-P} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{\text{G6PDH}} \text{Gluconolaceton-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$




Das Gluconolacton-6-P geht in das Gluconsäure-6-P über.

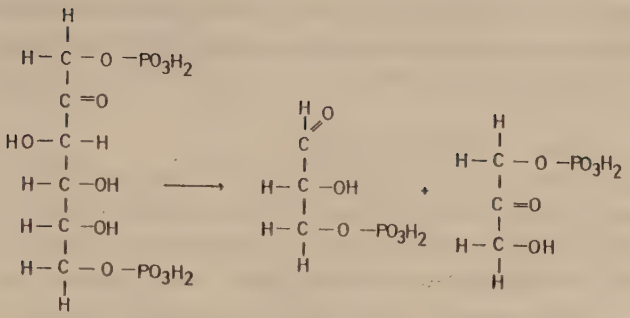


Als Meßgröße für die photometrische Bestimmung dient die, mit der Reduktion von NADP verbundene, Extinktionszunahme im Ultraviolett-Bereich.

Praktisches Vorgehen:
Zur Enteiweißung haben wir wie empfohlen 1 ml venöses Blut mit 5 ml 6N Perchlorsäure vermischt und 10 Minuten lang bei 3 000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Dann haben wir den Überstand vom Sediment getrennt, es mit 1 ml 6N Perchlorsäure und 1 ml Wasser aufgewirbelt und 10 Minuten lang bei 5 000 Umdrehungen/min zentrifugiert.
Wir haben die Überstände vereinigt, sie mit 5M Kaliumcarbonatlösung auf pH 3,5 eingestellt und auf ein Endvolumen von 8 ml gebracht.
Als Bestimmungsansatz haben wir 1 ml 0,4M Triäthanolamin-Puffer, 1 ml Probe, 0,02 ml 20mM ßNADP-Lösung und 0,02 ml 0,5M Magnesiumchloridlösung in eine Küvette pipettiert, vermischt und nach ca. 5 Minuten die Extinktion E1 abgelesen. Anschließend haben wir von der G6PDH-Suspension (ca. 0,25 mg Protein/ml) 0,01 ml zugegeben.
In den folgenden 15 Minuten haben wir die Extinktion E2 jeweils mehrmals gemessen.
Die Extinktionsdifferenz sollte nach delta-E = E2 - E1 bestimmt werden.
Wir haben die Bestimmung bei über 20 Patienten durchgeführt. Wir konnten nie eine Extinktionsänderung von E2 nach E1 beobachten.
Wahrscheinlich lag der Glucose-6-Phosphat-Gehalt des untersuchten Blutes unter der Nachweisgrenze von unserer Bestimmungsmethode.

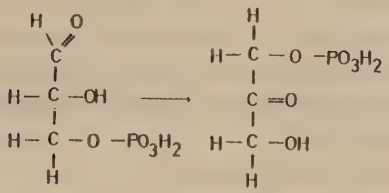
2.6.3 Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase
Die Bestimmung der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase wurde mit Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim durchgeführt.
Methode: nach G. BEISENHERZ et al.
Reaktion: (4, 15, 36)
Für den Nachweis der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase kann man einen Teilschritt aus der Glykolyse benützen. Dieses Enzym katalysiert die Aufspaltung von Fructose-1,6-Diphosphat in die beiden Triosen Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-Phosphat. Die Reaktion ist reversibel.

$$\text{Fru-1,6-PP} \xrightarrow{\text{Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase}} \text{GAP} + \text{DAP}$$



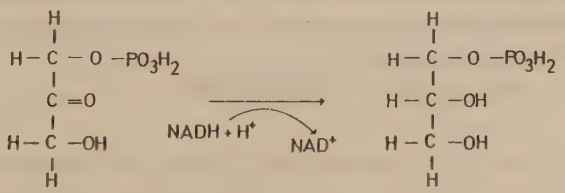
Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat können mit Hilfe der Trioseisomerase ineinander übergehen.

GAP $\xrightarrow{\text{Trioseisomerase}}$ DAP



Das Dihydroxyacetonphosphat wird in einer Reaktion, die das Enzym Glycerophosphat-Dehydrogenase katalysiert zu Glycerin-1-Phosphat hydrogeniert. Dabei gibt NADH seinen Wasserstoff ab.

DAP + NADH + $H^+$ $\xrightarrow[\text{Dehydrogenase}]{\text{Glycerophosphat-}}$ 2 Glycerin-1-P + 2 $NAD^+$



Als Meßgröße bei der photometrischen Bestimmung dient die Umsetzung von reduziertem NAD zu oxidiertem NAD, was sich am Photometer in einer Extinktionsänderung ausdrückt.

Praktisches Vorgehen:
Das Serum haben wir gewonnen, indem wir ca. 1 ml venöses Blut in einem Reagenzglas gerinnen ließen, den Blutkuchen mit einem Plastikspatel vorsichtig ablösten und anschließend das Röhrchen 10 Minuten lang bei 5 000 Umdrehungen/min zentrifugierten. Dann haben wir von der Lösung 1 (sie besteht aus Collidinpuffer, Monojodacetat und Fructose-1,6-Diphosphat), von der Lösung 2 (NADH) 0,05 ml, von der Lösung 3 (die Enzyme GDH, TIM und LDH) 0,01 ml und von dem zu untersuchenden Serum 0,2 ml in ein Reagenzglas pipettiert. In ein zweites Gläschen gaben wir zur Bestimmung des Leerwerts 2,5 ml physiologische Kochsalzlösung und 0,2 ml Serum. Wir mischten die Reagenzien und stellten sie ungefähr 5 Minuten lang bei 37 Grad Celsius in ein Wasserbad.
Dann haben wir die Extinktion E1 photometrisch gegen den Leerwert bestimmt. Danach wurden die Proben für weitere 20 Minuten bei 37 Grad Celsius im Wasserbad deponiert und anschließend die Extinktion E2 gegen den Leerwert abgelesen.
Die Extinktionsänderung ergab sich aus:

delta-E = E1 - E2

Da wir die Extinktion bei einer Wellenlänge von 334 nm gemessen hatten, konnten wir die Konzentrationen der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase nach der Formel bestimmen:

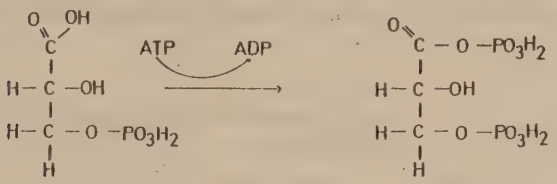
c = delta-E x 22,9 in U/l

Wir haben uns bei unseren Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Bestimmungen streng an die Anweisungen der Firma Boehringer gehalten.

2.6.4 ATP-Bestimmungsmethode
Die ATP-Bestimmungen wurden hauptsächlich mit Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim durchgeführt.
Methode: nach TH. BÜCHER (H.U. BERGMEYER).
Reaktion: (4, 15, 36)
Der ATP-Nachweis erfolgt teilweise mit Hilfe von Zwischenschritten aus der Gluconeogenese.

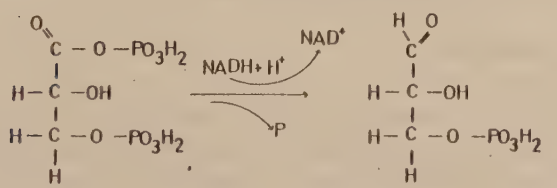
In der Phosphoglycerat-Kinase-Reaktion gibt ATP ein energiereiches Phosphat an Glycerinsäure-3-Phosphat ab, das zu Glycerinsäure-1,3-Diphosphat phosphoryliert wird.

Glycerinsäure-3-P + ATP $\xrightarrow[\text{Kinase}]{\text{Phosphoglycerat-}}$ Glycerinsäure-1,3-PP + ADP



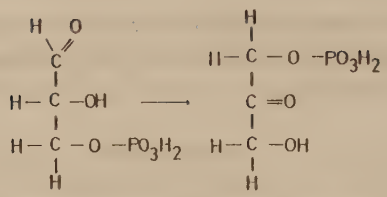

1,3-Diphosphoglycerat wird zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Phosphat gespalten. Als Wasserstoffdonator dient in dieser von der Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase katalysierten Reaktion NADH, das reduziert wird.

Glycerinsäure-1,3-PP + NADH + $H^+$ $\xrightarrow[\text{Dehydrogenase}]{\text{Glycerinaldehyd-P-}}$ Glycerinaldehyd-3-P + P + $NAD^+$

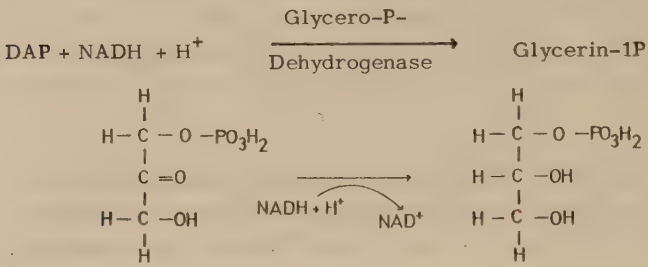



Das gebildete Glycerinaldehyd-3-Phosphat steht über die Trioseisomerase mit Dihydroxyacetonphosphat im Gleichgewicht.

GAP $\xrightarrow{\text{Trioseisomerase}}$ DAP



Das Enzym Glycerophosphatdehydrogenase reduziert Dihydroxyacetonphosphat zu Glycerin-1-Phosphat. Den dafür nötigen Wasserstoff liefert NADH.




Diese Reaktionen sind reversibel.

Die Meßgröße bei der photometrischen Bestimmung ist der Verbrauch von NADH. Dieses besitzt im Ultraviolett-Bereich ein Absorptionsmaximum, welches seiner oxidierten Form fehlt. Die Oxidation von NADH bewirkt deshalb am Photometer eine Extinktionsabnahme, die der Konzentrationsänderung proportional ist.

Praktisches Vorgehen:

Wir haben von dem frischen, venösen Patientenblut jeweils 1 ml mit 4 ml 0,6N eiskalter Perchlorsäure vermischt und 10 Minuten lang bei 3 000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Den Überstand haben wir bei 5 000 Umdrehungen/min nocheinmal zentrifugiert, um so eine größere Reinheit zu bekommen. Anschließend haben wir als Bestimmungsansatz 0,2 ml von dem Überstand mit 2 ml der Lösung 1 (die aus Triäthanolaminpuffer, $MgSO_4$ und Glycerat-3-P bestand) und 0,2 ml der Lösung 2 (NADH) in eine Küvette pipettiert. Nachdem wir die Reagenzien durchgemischt hatten, haben wir die Extinktion E1 gemessen. Dann haben wir die Suspension 3 (sie besteht aus den Enzymen GAPDH, GDH und TIM) dazugegeben. Als sich die Extinktion nach ungefähr 10 Minuten nicht mehr veränderte, haben wir E2 bestimmt.

Die Extinktionsänderung wurde bestimmt aus:

$$\text{delta-E} = E1 - E2$$

Da wir bei einer Meßwellenlänge von 365 nm gearbeitet hatten, ergab sich für uns die ATP-Konzentration im Blut nach der Formel:

$$c = 8627 \times \text{delta-E} \quad \text{in umol/l}$$

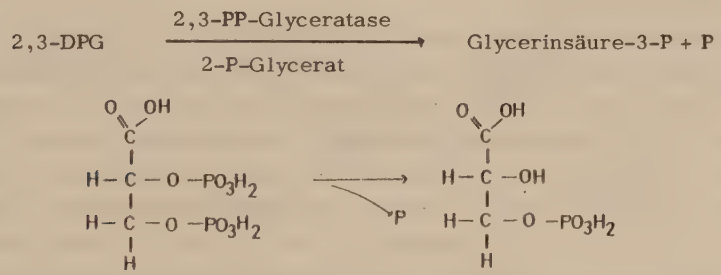
Wir haben unsere ATP-Bestimmungen streng nach den Arbeitsanleitungen der Firma Boehringer durchgeführt. Als einzige Abweichung haben wir das enteiweißte Blut zweimal zentrifugiert, weil wir so klarere Überstände bekamen.

2.6.5 2,3-DPG-Bestimmungsmethode

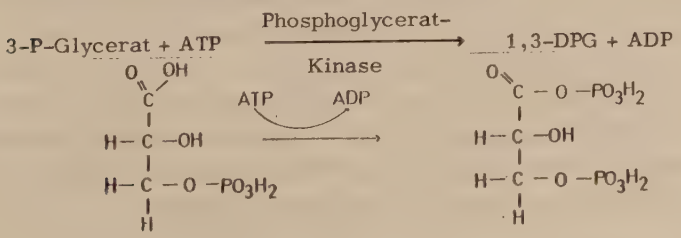
Unsere 2,3-Diphosphoglycerat-Bestimmungen haben wir mit Reagenzien der Firma SIGMA Chemical Company durchgeführt.

Reaktion: (4, 15, 36)

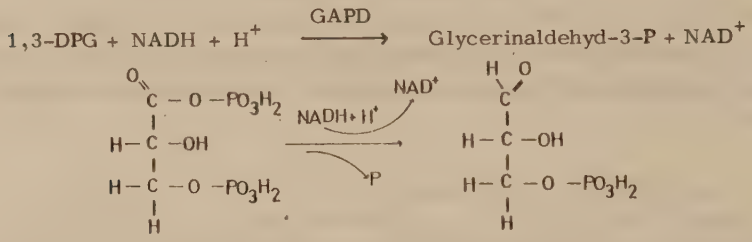
In einer von der 2,3-Diphosphoglyceratase katalysierten Reaktion wird 2,3-DPG zu Glycerinsäure-3-Phosphat und anorganischem Phosphat hydrolysiert. 2-Phosphoglycerat ist nötig, um den Ablauf der Reaktion zu stimulieren.




Das entstandene Glycerinsäure-3-Phosphat nimmt in der Phosphoglycerat-Kinase-Reaktion einen energiereichen Phosphatrest auf (der von ATP geliefert wird) und geht in 1,3-DPG über.



1,3-DPG wird an C1 dephosphoryliert und zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat reduziert. Als Wasserstoffdonator dient reduziertes NAD, das oxidiert wird. Die Reaktion wird von der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase katalysiert.




Die Meßgröße in der photometrischen Bestimmung ist die Abnahme des NADH. Durch die Oxidation von NADH nimmt die Absorption im Ultraviolett-Bereich ab, das heißt, die Extinktion wird kleiner. Diese Extinktionsänderung ist proportional zum NADH-Verbrauch und damit ein Maß für den 2,3-DPG-Gehalt des Blutes.

Praktisches Vorgehen:

Wir haben jeweils 1 ml frisches venöses Blut mit 3 ml 0,8 %iger Trichloressigsäure enteiweißt und 10 Minuten lang bei 3 000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Den Überstand haben wir nocheinmal 10 Minuten lang bei 5 000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand eingefroren und so die Proben über einige Zeit hinweg gesammelt. Für die Analysen haben wir jeweils 8 ml Triäthanolamin-Puffer in die dafür vorgesehenen NADH-haltigen (1 mg) Röhrchen pipettiert. Jeweils 2,5 ml von dieser Lösung 1, 0,1 ml ATP-Lösung (500 mg ATP in 5 ml Triäthanolamin-Puffer gelöst) und 0,25 ml aufgefrorener Überstand wurden in einem Reagenzglas gemischt. Wir haben 0,02 ml GAPD/PGK-Enzym-Lösung und 0,02 ml Phosphoglyceratmutase-Lösung hinzugefügt. In ein weiteres Reagenzglas wurden zur Leerwertbestimmung alle Reagenzien außer der Probe gegeben. Stattdessen fügten wir 0,25 ml Wasser hinzu. Nach 5 Minuten Wartezeit haben wir in einer ersten Ablesung die Extinktion von Leerwert und Analyse gegen Wasser gemessen. Dann haben wir in beide Reagenzgläser 0,1 ml Phosphoglycerinsäure pipettiert. 30 Minuten später haben wir als zweite Ablesung wieder die Extinktion der Analyse und die des Leerwerts gegen Wasser gemessen.

Der Blut-2,3-DPG-Gehalt ergab sich nach folgenden Berechnungen:

E Leerwert 1 - E Leerwert 2 = delta-EL

E Analyse 1 - E Analyse 2 = delta EA

delta-EA - delta-EL = delta-E

c = delta-E x 7,7 in umol/ml Blut

Wir sind bei unseren 2,3-DPG-Bestimmungen streng nach der Anleitung der Firma Sigma vorgegangen. Aus organisatorischen Gründen konnten wir unsere letzte Probensammlung erst nach einer Gefrierzeit von ca. drei Monaten weiterverarbeiten. Trotz sorgfältiger Durchführung und zweimaligem Wiederholen des Versuchs waren bei allen Proben keinerlei Extinktionsänderungen mehr feststellbar.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen s berechnet. Außerdem haben wir den t-Test (Student-Test) für gepaarte und ungepaarte Stichproben durchgeführt, wobei Differenzen mit einem p-Wert, der unter 0,05 lag als signifikant angenommen wurden. Es wurden bei jedem Parameter die Mittelwerte der präoperativ (prä), der direkt nach der Operation (post) und der am ersten postoperativen Morgen (1. Tag) bestimmten Ergebnisse innerhalb der Gesamtgruppe verglichen. (Vergleich: prä mit post, post mit 1. Tag und prä mit 1. Tag).
Dann haben wir jeweils die Werte der Albumin-Gruppe denen der HES-Gruppe gegenübergestellt. (Vergleich: Albumin mit HES).
Unser besonderes Interesse galt den Ergebnissen der strumenresezierten Patienten. Wir haben daher zwei Untergruppen mit Patienten, die sich einer Strumenoperation unterziehen mußten, gebildet. Sie bestanden aus 7 Patienten, die intraoperativ 500 ml Plasma-Protein-Fraktion erhalten hatten und 5 Patienten, denen wir während dem Eingriff dieselbe Menge HES verabreicht hatten.
Die dabei gewonnenen Ergebnisse haben wir auf dieselbe Weise miteinander verglichen wie die der Gesamtgruppe.

### 3.2 Glucose- (Gesamtgruppen)

Die Blutzuckerwerte der Patienten, die Albumin erhielten , stiegen intraoperativ um 15 mg% von 84 mg% auf 99 mg% (signifikant) und fielen bis zum nächsten Morgen wieder um 11 mg% auf 88 mg% ab (signifikant).
Bei unserer zweiten Patientengruppe konnten wir ebenfalls 84 mg% als Ausgangswert ermitteln. Nach der Hydroxyethylstärkegabe stieg die Blutglucose intraoperativ um 17 mg% auf 101 mg% an (signifikant), um bis zum nächsten Morgen wieder um 10 mg% auf 91 mg% abzufallen.
Beide Patientengruppen zeigten also einen intraoperativen Anstieg und einen postoperativen Abfall.

3.3 Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase (Gesamtgruppen)

Die Serum-Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Werte lagen bei unserer Humanalbumin-Patientengruppe vor der Operation bei 2,1 U/l. Sie stiegen während dem Eingriff um 0,4 U/l auf 2,5 U/l an. Bis zum nächsten Morgen erhöhten sie sich nochmals um 0,6 U/l auf Konzentrationen von 3,1 U/l (signifikant).
Der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Spiegel der Patienten, denen intraoperativ HES infundiert wurde, lag mit 2,6 U/l initial etwas höher. Auch bei dieser Gruppe stieg er an, nämlich zuerst unter der Operation um 0,2 U/l auf 2,8 U/l und dann bis zum ersten postoperativen Morgen nocheinmal um 0,2 U/l auf 3,0 U/l.
Die Firma Boehringer gibt für die von uns angewendete Bestimmungsmethode Normalwerte bis zu 3,1 U/l an. Unsere Ergebnisse liegen daher im Rahmen des physiologischen Bereichs.

3.4 ATP (Gesamtgruppe)

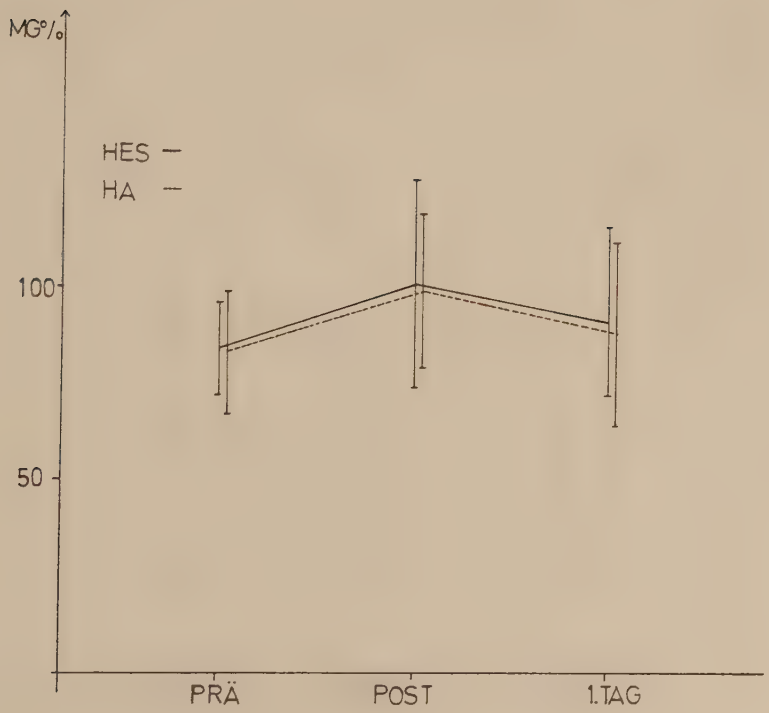
Vor der Operation bestimmten wir bei unseren mit Albumin behandelten Patienten einen durchschnittlichen Blut-ATP-Wert von 422 umol/l. Er stieg intraoperativ um 39 umol/l auf 461 umol/l an und fiel postoperativ wieder um 42 umol/l auf einen Wert von 419 umol/l und damit fast auf den Ausgangswert ab.
Der Initial-Wert unserer HES-Patienten war mit 454 umol/l höher als der von unserer Humanalbumin-Patientengruppe. Er veränderte sich unter der Operation kaum. Nach dem Eingriff betrug er 456 umol/l. Bis zum nächsten Morgen sank er um 9 umol/l auf 447 umol/l geringfügig ab.
Die Firma Boehringer gibt für die von uns durchgeführte Bestimmungsmethode Normalblutkonzentrationen von 375 - 613 umol/l an. Unsere Werte lagen demnach alle im physiologischen Bereich.

3.5 2,3-DPG

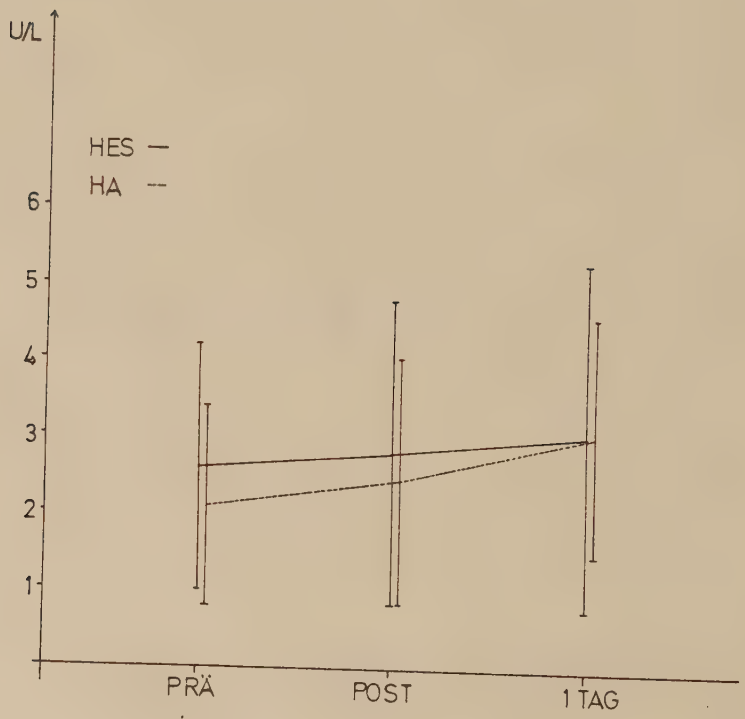
Die Blutwerte des 2,3-Diphosphoglycerats lagen bei den mit Albumin behandelten Patienten vor dem Eingriff durchschnittlich bei 1,8 umol/ml. Sie veränderten sich während der Operation fast nicht und sanken bis

zum nächsten Tag auf Werte um 1,6 umol/ml.
Die Patienten, die intraoperativ 500 ml HES bekommen hatten, hatten vergleichsweise niedrigere Ausgangswerte von 1,2 umol/ml. Diese veränderten sich aber auch bei dieser Gruppe unter der Operation nicht. Bis zum nächsten Morgen fielen die Werte bis auf 0,8 umol/ml ab. Wie sich auch aus dem Schaubild entnehmen läßt, sind deshalb die Kurven für Albumin und HES ungefähr parallelverschoben, ihr Verlauf ist aber annähernd derselbe.
Die Herstellerfirma der von uns verwendeten Nachweismethode gibt für das 2,3-DPG Normalwerte von 1,6 - 2,6 umol/ml an. Demnach bewegen sich unsere Werte in ihrem unteren Bereich.

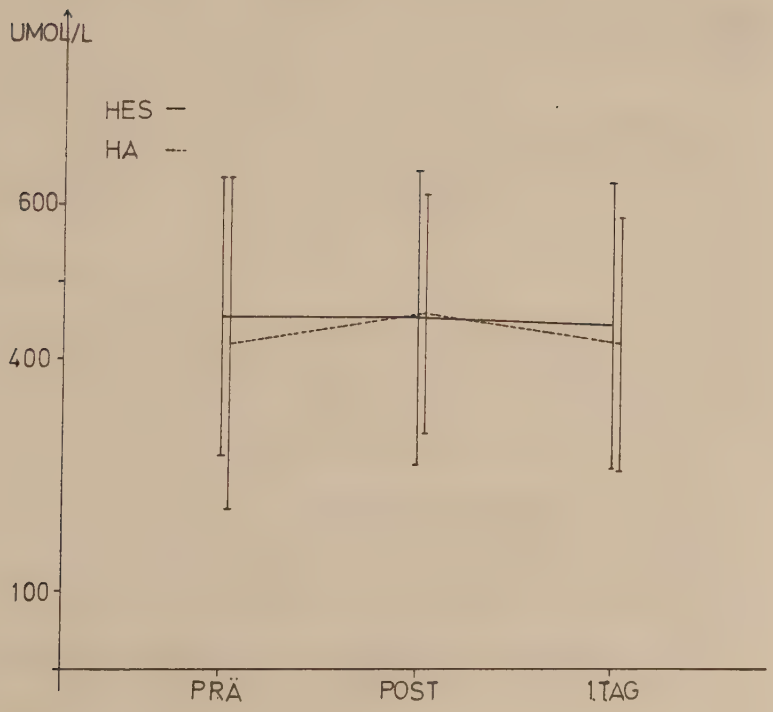
| Glucose | | | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|---|---|
| | prä | HA | 83,600 | 15,827 | 25 |
| | | HES | 83,367 | 12,021 | 30 |
| | post | HA | 99,000 | 20,394 | 25 |
| | | HES | 100,733 | 26,461 | 30 |
| | 1.Tag | HA | 87,560 | 23,887 | 25 |
| | | HES | 90,733 | 25,319 | 30 |



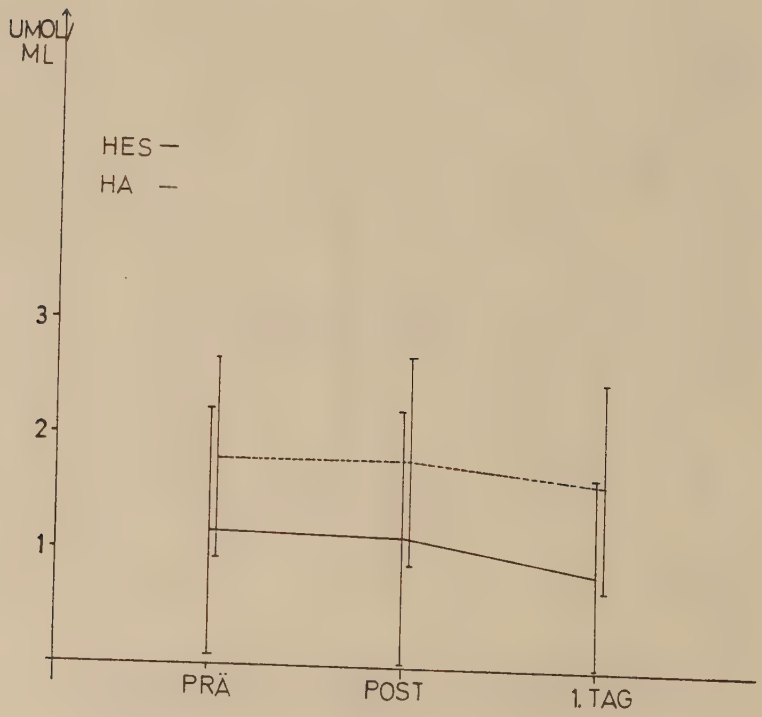
| Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase | | | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|---|---|
| | prä | HA | 2,080 | 1,254 | 25 |
| | | HES | 2,561 | 1,556 | 30 |
| | post | HA | 2,457 | 1,594 | 25 |
| | | HES | 2,770 | 1,952 | 30 |
| | 1.Tag | HA | 3,073 | 1,536 | 25 |
| | | HES | 3,028 | 2,264 | 30 |



| ATP | | | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|---|---|
| | prä | HA | 422,086 | 213,730 | 25 |
| | | HES | 453,984 | 177,923 | 30 |
| | post | HA | 460,713 | 156,406 | 25 |
| | | HES | 455,723 | 187,624 | 30 |
| | 1.Tag | HA | 418,856 | 165,235 | 25 |
| | | HES | 447,062 | 186,882 | 30 |



| 2,3-DPG | | | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|---|---|
| | prä | HA | 1,785 | 0,852 | 22 |
| | | HES | 1,150 | 1,051 | 17 |
| | post | HA | 1,796 | 0,898 | 22 |
| | | HES | 1,124 | 1,105 | 17 |
| | 1.Tag | HA | 1,613 | 0,890 | 22 |
| | | HES | 0,846 | 0,840 | 17 |



3.6 Glucose (Strumen)

Die Blutzuckerwerte der Patienten, die wir mit Plasma-Protein-Fraktion behandelten, stiegen intraoperativ von 89 mg% um 18 mg% auf einen Wert von 107 mg% an (signifikant). Bis zum nächsten Morgen fielen sie wieder um 9 mg% auf 98 mg% ab und lagen damit um 19 mg% über ihrem Ausgangswert. Die mit HES behandelten Patienten hatten einen initialen Wert von 84 mg%. Dieser erhöhte sich unter der Operation um 29 mg% auf 113 mg% und fiel postoperativ wieder um 20 mg% auf 93 mg% ab. Auch bei den HES-Patienten war damit der Blutglucosespiegel am ersten Morgen nach dem Eingriff um 9 mg% höher als der präoperative Wert.

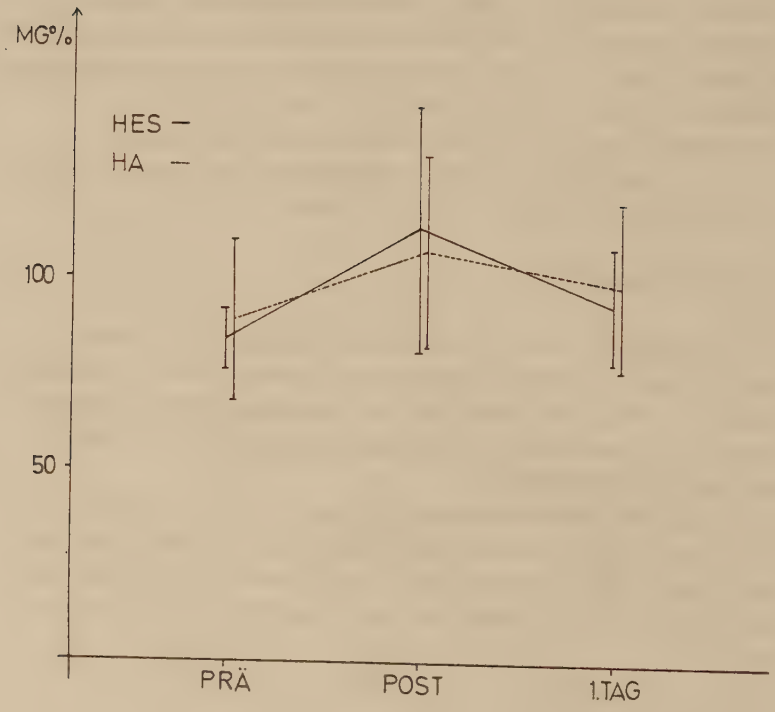
3.7 Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase (Strumen)

Die Serum-Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Werte der Patienten, denen wir während einer Strumaresektion Albumin infundierten, fielen intraoperativ um 0,6 U/l von 2,2 U/l auf 1,6 U/l ab. Bis zum nächsten Morgen stiegen sie um 1,5 U/l auf 3,1 U/l an.
Bei der HES-Gruppe stieg die Konzentration unter der Operation von 2,4 U/l um 0,6 U/l auf 3,0 U/l an , um sich bis zum nächsten Morgen nocheinmal um 1,9 U/l auf 4,9 U/l zu erhöhen.

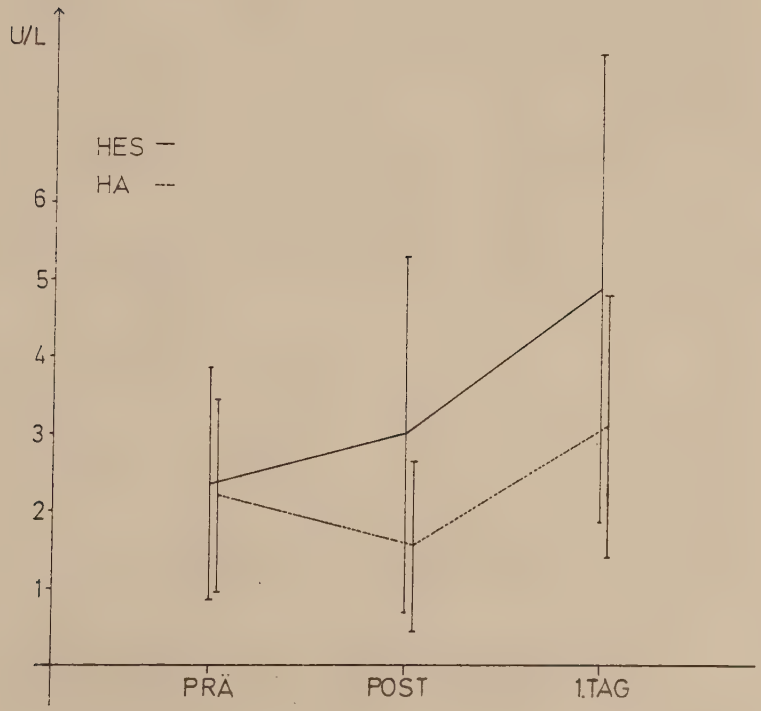
3.8 ATP (Strumen)

Die Blut-ATP-Konzentration stieg bei den Patienten, die die Plasma-Protein-Fraktion erhielten, während der Strumaresektion um 43 umol/l von 439 umol/l auf 482 umol/l an. Bis zum nächsten Morgen fiel sie wieder um 32 umol/l auf 450 umol/l ab und lag damit um 11 umol/l über dem präoperativen Wert.
Bei den mit HES behandelten Patienten stiegen die Blut-ATP-Werte unter der Operation von 474 umol/l um 129 umol/l auf 602 umol/l steil an. Am ersten postoperativen Morgen war der Spiegel um 179 umol/l auf 424 umol/l abgefallen. Dieser Wert lag 50 umol/l unter dem Ausgangswert.

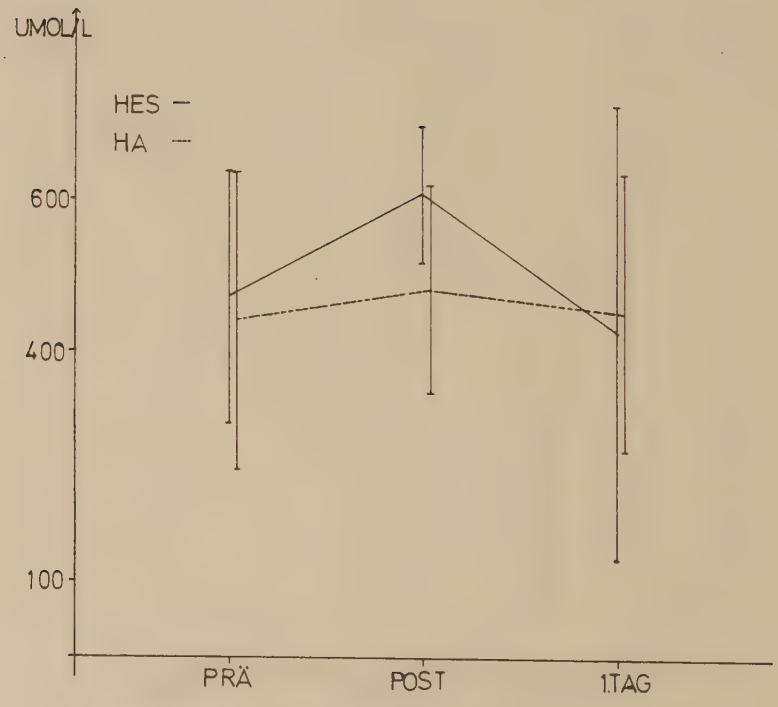
| Glucose | | | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|---|---|
| | prä | HA | 89,429 | 21,039 | 7 |
| | | HES | 83,600 | 7,635 | 5 |
| | post | HA | 107,286 | 25,244 | 7 |
| | | HES | 113,000 | 31,829 | 5 |
| | 1.Tag | HA | 97,857 | 21,760 | 7 |
| | | HES | 93,200 | 15,353 | 5 |



| Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase | | | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|---|---|
| | prä | HA | 2,223 | 1,245 | 7 |
| | | HES | 2,374 | 1,490 | 5 |
| | post | HA | 1,569 | 1,124 | 7 |
| | | HES | 2,992 | 2,276 | 5 |
| | 1.Tag | HA | 3,094 | 1,734 | 7 |
| | | HES | 4,886 | 3,059 | 5 |



| ATP | | | $\bar{x}$ | s | n |
|---|---|---|---|---|---|
| | prä | HA | 438,93 | 196,85 | 7 |
| | | HES | 473,93 | 164,18 | 5 |
| | post | HA | 482,02 | 134,48 | 7 |
| | | HES | 602,78 | 87,87 | 5 |
| | 1.Tag | HA | 449,71 | 181,55 | 7 |
| | | HES | 423,63 | 293,55 | 5 |



## 4. Diskussion

Die Untersuchungen wurden mit der Fragestellung durchgeführt, ob und wie Hydroxyethylstärke auf den Kohlenhydratstoffwechsel Einfluß nimmt. HES wird aus Amylopectin hergestellt (92). Es besitzt daher eine chemische Struktur, die dem Glykogen sehr ähnlich ist und wird deshalb im Blutkreislauf von der Alpha-Amylase schnell gespalten (98). Außerdem stellten einige Autoren fest, daß sie vorübergehend in Körperzellen aufgenommen wird (11, 62, 146, 147). Es wäre daher denkbar, daß durch die Amylaseeinwirkung das HES zu einem erheblichen Teil in Glucose zerlegt werden könnte, die dann die Glykolyse durchlaufen würde. In diesem Fall würde eine HES-Infusion eine Energiezufuhr darstellen. Andererseits könnten vielleicht glucoseähnliche Spaltprodukte in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifen und seinen normalen Ablauf stören. Unser Ziel war es deshalb über die Rolle der Hydroxyethylstärke im Kohlenhydratstoffwechsel neue Erkenntnisse zu gewinnen.
Wir haben jeweils 30 Patienten, die sich einer leichteren chirurgischen Operation unterziehen mußten, intraoperativ 500 ml HES-Lösung (Plasmasteril$^{R}$) infundiert. Aus drei Blutproben, die wir direkt vor (prä) und direkt nach der Operation (post) sowie am nächsten Morgen (1. Tag) abnahmen, haben wir die Parameter Glucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase, ATP und 2,3-DPG bestimmt. Als Vergleichsgruppe dienten uns 25 Patienten, die von uns unter denselben Bedingungen 500 ml Plasma-Protein-Fraktion (Plasmanate$^{R}$) erhielten.

### 4.1 Stoffwechsellage der Patienten

Der Stoffwechsel der Patienten weist unter den vorgegebenen Bedingungen zwei Besonderheiten auf:

1. Die Patienten waren vor der Operation nüchtern. Bis zu unserer dritten Blutentnahme am Morgen des ersten postoperativen Tages sollte ihnen nur die HES- oder Albumininfusion und in ausreichender Menge Flüssigkeit in Form von physiologischer Kochsalzlösung zugeführt werden.
   Es lag deshalb eine beginnende Hungersituation vor.
2. Der operative Streß führt über eine Aktivierung des limbischen Systems zu einem Zustand, den HOFF (64) vegetative Gesamtumschal-

tung, SELYE (130) allgemeines Adaptionssyndrom und LERICHE (82) Postaggressionssyndrom nennt.

Wenn ein Organismus nicht mehr genügend mit Nährstoffen versorgt wird, muß er seinen Stoffwechsel umstellen und seinen Energiebedarf aus körpereigenen Reserven decken. Diese Anpassung geschieht, wie auch die Reaktion auf die operativen Belastungen, mit Hilfe von Hormonausschüttungen der endokrinen Organe, wobei es sich im Prinzip bei beiden Phänomenen um dieselben Stoffe handelt, die sich gegenseitig in ihrer Wirkung ergänzen und steigern.

Glucagon: (10, 25, 36, 68, 70, 121)

Glucagon ist ein Polypeptid aus 29 Aminosäuren. Es entsteht in den Zellen der Magen- und Dünndarmschleimhaut und in den A-Zellen der Pankreasinseln, wo es in Sekretgranula gespeichert wird.

Der adäquate Reiz für eine Hormonausschüttung ist eine Hypoglykämie. Glucagon gelangt auf dem Blutweg über die Pfortader zur Leber. Dort bewirkt es über das Adenyl-Cyclase-System eine Aktivierung der Leberphosphorylase. Die Glykogenolyse nimmt zu. Die freiwerdende Glucose wird an das Blut abgegeben. Außerdem steigert das Hormon in der Leber die Proteolyse und setzt dadurch Aminosäuren frei, die in die Gluconeogenese eingeschleust werden. Im Fettgewebe verstärkt Glucagon die Lipolyse, indem es ebenfalls über den Cyclo-AMP-Mechanismus die Triglyceridlipase aktiviert. Es entstehen freie Fettsäuren, die in der Leber die Ketogenese verstärken, und Glycerin, das in die Gluconeogenese eingeht. Glucagon hat demnach insgesamt gesehen eine blutzuckersteigernde Wirkung.

Glucocorticoide: (10, 25, 36, 68, 70, 121)

Die Glucocorticoide, von denen Cortisol das Wichtigste ist, werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Sie sind Steroidhormone und leiten sich vom Steranring ab.

Ihre Sekretion folgt einem Tagesrhytmus mit einem morgendlichen Maximum und einem Minimum um Mitternacht. Es besteht außerdem ein Rückkopplungsmechanismus. Wenn der Plasmacortisolspiegel sinkt, gibt der Hypothalamus den Corticotropin-Releasing-Factor (CRF) ab, was die Hypophyse etwa 15 sec. später veranlaßt, ACTH auszuschütten. Dieses bewirkt etwa nach 3 min in der Nebennierenrinde über das Adenyl-Cyclase-System eine verstärkte Glucocorticoidsynthese und -abgabe. Streß führt über zentralnervöse Einflüsse zu einer gesteigerten CRF-

Freisetzung.
Die Glucocorticoide werden auf dem Blutweg zu ca. 80 % an ein Glykoproteid (Transkortin) gebunden, transportiert. Freies Cortisol wird in der Leber metabolisiert und schließlich als 17-Hydroxycorticoide mit dem Harn ausgeschieden.
Cortisol hat im Muskelgewebe und im Knochen eine proteolytische Stoffwechselwirkung. In den Leberzellen werden die Aminosäuren zum Glucoseaufbau verwendet. Dort verursacht das Hormon über eine Steigerung der mRNS-Synthese eine Enzym-Induktion, wobei es zu einer Aktivitätserhöhung verschiedener Schlüsselenzyme des Aminosäure-Stoffwechsels und der Gluconeogenese kommt.
STH: (10, 25, 36, 68, 70, 121)
STH besteht als Proteohormon aus einer geraden Polypeptidkette von 187 Aminosäuren (MG 22 000) mit zwei Disulfidbrücken.
Das streng artspezifische Hormon wird in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Die Ausschüttung wird durch den Hypothalamus reguliert, der auf verschiedene Reize hin Somatoliberin oder Somatostatin als Releasing-Hormone freisetzt. Solche Reize können unter anderem ein Blutzuckerabfall, Streßzustände oder eine Vollnarkose sein. Die Stoffwechselwirkungen des STH dienen der Gewährleistung des Wachstums. Es fördert den Proteinaufbau. In hypoglykämischen Situationen verstärkt das Hormon die Lipolyse. Dem Körper stehen dann freie Fettsäuren und Glycerin für die Energiegewinnung zur Verfügung, sodaß die Aminosäuren länger nicht angegriffen werden müssen. STH hemmt die Insulinwirkung in der Muskulatur und erreicht dadurch eine Glucoseeinsparung.
Schilddrüsenhormone: (10, 25, 36, 68, 70, 121)
Die wichtigsten Hormone der Schilddrüse sind 3,3',5,5'-Tetrajodthyronin (T4, Thyroxin) und 3,3',5-Trijodthyronin (T3). Sie sind vom Thyrosin abgeleitete Aminosäurederivate. Für die Synthese wird anorganisches Jodid aus dem Blut aktiv in die Schilddrüsenzellen aufgenommen und dort angereichert. Das Jodid wird zu Jod oxidiert und an Thyrosylreste angelagert. Die Hormone werden im Follikelkolloid an das Glucoproteid Thyreoglobulin gebunden gespeichert. Bei Bedarf wird es in die Epithelien zurücktransportiert. Proteasen spalten es, sodaß vor allem T4, aber auch T3 abgegeben werden kann. Der Hypothalamus, der von Seiten des ZNS beeinflußt werden kann, gibt Thyreoliberin (TSH-RH) ab.

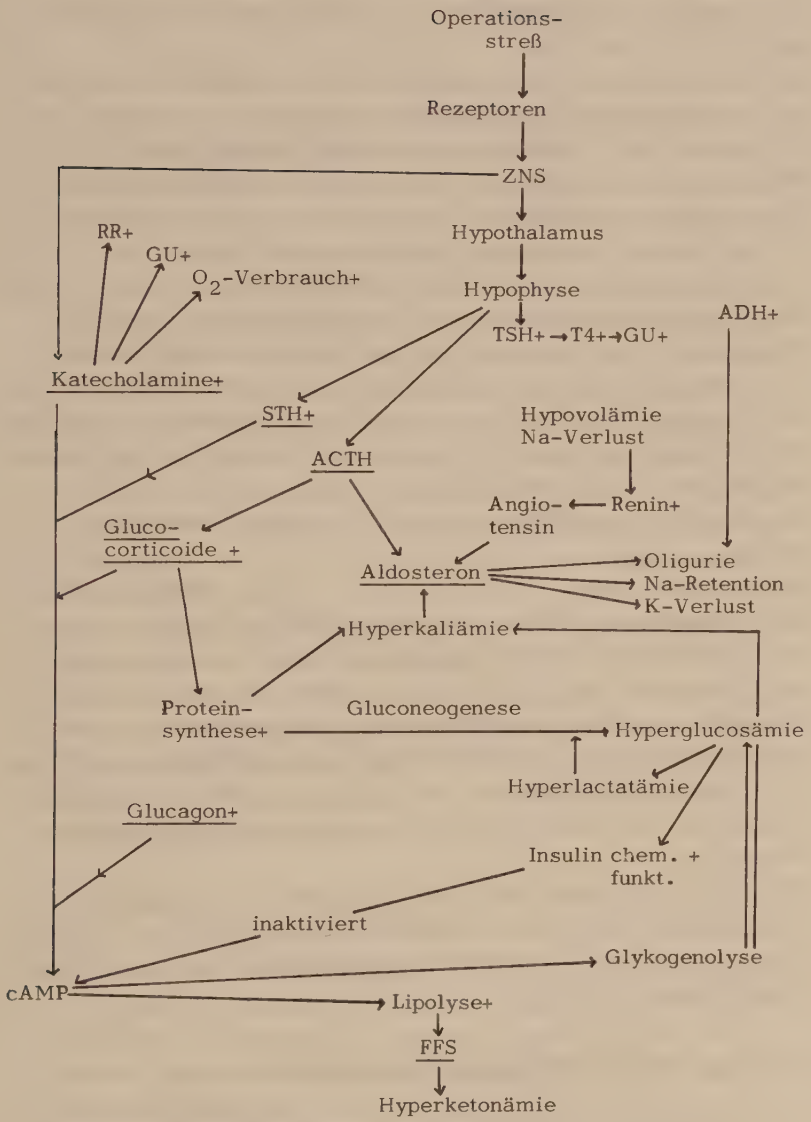
Die Hypophyse reagiert darauf mit einer Thyreotropin-Abgabe (TSH). Ein hoher Schilddrüsenhormonblutspiegel hemmt die TSH-Freisetzung. Das Thyreotropin greift an mehreren Stellen der Schilddrüsenhormongenese ein. Es erhöht die Durchblutung des Organs und stimuliert seine Zellproliferation. Es aktiviert die thyreoidale Jodaufnahme, vermehrt die Hormonsynthese, steigert die Proteolyse von Thyreoglobulin und intensiviert die Hormonausschwemmung. Die Schilddrüsenhormone werden im Blut zum überwiegenden Teil proteingebunden transportiert. Nur ein kleiner Teil ist frei und somit wirksam.
Thyroxin hat mit ca. 7 Tagen eine wesentlich längere Halbwertszeit als Trijodthyronin (1 - 2 Tage), was man mit seiner stärkeren Bindung an das thyroxinbindende Globulin erklärt. Es ist außerdem weniger wirksam. T3 entsteht teilweise durch spontane Dejodierung aus Thyroxin.
Die Wirkung der Schilddrüsenhormone besteht in einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung. Im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißhaushalt kommt es zu einer erhöhten Umsatzrate. T3 und T4 steigern die Effektivität einiger über das Adenyl-Cyclase-System wirkender Enzyme, wie zum Beispiel STH, Katecholamine und Cortisol.
Katecholamine: (10, 25, 36, 68, 70, 121)
Das Nebennierenmark bildet zu ca. 20 % Noradrenalin und zu ca. 80% das methylierte Adrenalin, während in den sympathischen Ganglienzellen nur Noradrenalin entsteht. Die Aminosäure Thyrosin dient bei der Genese als Grundlage. Das Schlüsselenzym der Reaktionskette ist die Thyrosinhydroxylase. Sie wird durch einen niederen Katecholaminblutspiegel oder durch einen erhöhten Sympathikotonus aktiviert.
Adrenalin wirkt über alpha- und beta-Rezeptoren auf seine Erfolgsorgane, Noradrenalin stimuliert nur die beta-Rezeptoren. Die nach einer Katecholamin-Ausschüttung auftretenden Veränderungen im Körper dienen seiner Vorbereitung auf stärkere physische Anstrengungen.Über das Adenyl-Cyclase-System wird zum Beispiel in der Leber und in der Muskulatur die Glykogenphosphorylase und im Fettgewebe die Lipolyse stimuliert. Dies drückt sich in einer Blutzuckersteigerung und einer allgemeinen Energiemobilisation aus. Die Katecholamine hemmen die Insulinausschwemmung und verstärken die Thyroxinwirkung.

Wenn dem menschlichen Organismus keine Nährstoffe mehr zugeführt werden, droht sich eine Hypoglykämie auszubilden. Eine einigermaßen konstante Blutzuckerkonzentration ist aber sehr wichtig für die Energieversorgung der einzelnen Organe. Die meisten Gewebe, wie zum Beispiel die Muskulatur und das Fettgewebe, können ihre Energie zwar nicht nur aus der Glykolyse, sondern auch aus dem Fettsäure- oder Aminosäureabbau gewinnen, aber die wichtigen Nervenzellen und Erythrozyten sind zumindest in der frühen Hungerphase völlig auf die Glucose angewiesen, da ihnen die Enzyme für die Lipolyse und für die Proteolyse fehlen. So verbraucht alleine das ZNS pro Minute ungefähr 5,3 mg/100 mg Glucose (45). Sie muß den Organen auf dem Blutweg ständig zugeführt werden. Der Beginn einer Hypoglykämie ist deshalb im frühen Hungerzustand unter anderem der auslösende Reiz für eine Anpassung des Stoffwechsels (27). Es werden zum Bespiel Cortisol, Glucagon, Thyroxin und STH ausgeschüttet (99). Diese Hormone fördern in der Leber zunächst den Abbau des Reserveglykogens. Die Glucose-6-Phosphatase-Aktivität in der Muskulatur ist nur sehr gering, sodaß das Muskelglykogen nur indirekt über den Lactat-Transport in die Leber (Cori-Zyklus) zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase beiträgt (141). Die Leber gibt die Glucose in dieser Phase mit einer Rate von 100 - 150 mg/min ins Blut ab (18, 111). Ihre Glykogenreserven sind allerdings schon nach wenigen Stunden verbraucht. Vor allem die Glucocorticoide aktivieren deshalb schnell die Gluconeogenese aus Aminosäuren. Sie stammen aus der Muskulatur und aus dem Knochen, wo Cortisol die Proteolyse steigert (99, 141). Der Glucoseaufbau findet in der Leber (vor allem aus Alanin) und in der Niere (vor allem aus Glutamin) statt (99). Pro Gramm Gewebe kann zwar in beiden Organen gleich viel Glucose gebildet werden, wegen des viel größeren Lebergewichts spielt aber die Niere in der frühen Hungerphase nur eine untergeordnete Rolle.
Glucagon, STH und die Katecholamine fördern im Fettgewebe die Lipolyse. Das entstehende Glycerin wird in die Gluconeogenese eingeschleust. Die freien Fettsäuren, die stark insulinantagonistisch wirken (138), werden in der Leber in Ketonkörper überführt (125). Acetoacetat und beta-Hydroxybutyrat dienen den peripheren Organen in dieser Situation als Energielieferanten, zumal ihre Zellwände insulinunempfindlich geworden sind und daher kaum noch Glucose aufnehmen können. Zu der

Anpassung des Körpers an eine beginnende Hungerlage kommt für unsere Patienten die Belastung der Narkose und der Operation. Auch die stellen einen erheblichen Streß dar, auf den der Organismus in ähnlicher Weise reagiert (Schaubild).
Diesen Zustand nennt LERICHE (82) Postaggressionssyndrom. Es werden wieder die insulinantagonistischen Hormone aktiviert, wobei besonders Glucagon (51), Cortisol und die Katecholamine freigesetzt werden (125). Dadurch wird einerseits die Lipolyse und damit die Ketogenese und andererseits die Proteolyse verstärkt (16). Mit den freiwerdenden Aminosäuren und dem Glycerin steigt die Substratkonzentration für die Gluconeogenese an, sodaß auch sie gefördert wird. Als weiteres wichtiges Merkmal kommt es zu einer herabgesetzten Insulinwirksamkeit in der peripheren Organen, was intra- und postoperativ eine herabgesetzte Glucosetoleranz bewirkt (36, 126, 138, 141).

## 4.2 Halothan und Kohlenhydratstoffwechsel

Die Wirkungen von Halothan-Narkosen auf den Metabolismus und insbesondere auf den Kohlenhydratstoffwechsel sind noch nicht endgültig erforscht.
SEVENINGHAUS (131) und BERGMAN (6) fanden, daß beim Menschen der Sauerstoff-Verbrauch während einer Halothan-Narkose auf 80 - 85 % des Ausgangswerts absinkt. Der Kohlendioxid-Spiegel nimmt dabei ebenso ab, sodaß der Respiratorische Quotient mit 0,83 unverändert bleibt (103, 6). HOECH et al. (61) arbeiteten mit Rattengeweben. Dabei stellten sie fest, daß der Sauerstoff-Verbrauch bei Halothan-Exposition dosisabhängig absank, wobei Hirngewebe empfindlicher war als Herz- und Lebergewebe. Außerdem fanden sie, daß die anaerobe Glykolyse im Hirngewebe unter diesen Bedingungen nicht beeinflußt war.
Bei SCHWEIZER et al. (129) stiegen die Konzentrationen der anaeroben Stoffwechselprodukte Lactat und Pyruvat während der Halothannarkose an. Andere Autoren beschreiben eine leichte unsignifikante Abnahme der Blut-Lactat-Konzentration (90, 109, 144). Die Blutzuckerkonzentration steigt bei einer Halothan-Anaesthesie an (2, 23, 69, 129, 151). Ein Grund dafür könnte eine gehemmte Glucose-Aufnahme in die Zellen sein.
GALLA und WILSON (39) zeigten, daß nach einer Glucosegabe unter




——— Insulinantagonisten

GU Grundumsatz

Stoffwechsel im Postaggressionssyndrom

Halothanwirkung die Monosaccharide langsamer aus dem Blut entfernt werden als im Normalfall.
In vitro durchgeführte Studien mit Erythrozyten ergaben ebenfalls eine Beeinflussung der Glucose-Aufnahme in die Zellen durch Halothan (46, 47). Die zelluläre Umsetzung ist wahrscheinlich nicht gestört (24, 39). FINK et al. (34, 35) führten in Vitro-Untersuchungen über die Halothanwirkung auf die Mitochondrienfunktion durch. Sie fanden einen Abfall der Sauerstoffaufnahme und eine Senkung der Mitoseraten. Der Glucoseeinstrom stieg ebenso wie die Lactat-Abgabe als Zeichen einer erhöhten anaeroben Glykolyse an. Die Autoren stellten bei ihren ATP-Messungen fest, daß der Anteil, der aus den oxidativen Stoffwechselvorgängen gewonnen wird, in Anwesenheit von Halothan auf die Hälfte sank. Dagegen nahm die ATP-Menge, die aus der Glykolyse stammt, auf mehr als das Doppelte zu. FINK nahm an, daß die gesteigerte Glykolyse und die Hemmung des oxidativen Metabolismus das Ergebnis von direkt bewirkten Permeabilitätsänderungen der Mitochondrienmembranen waren.
COHEN und MARSHALL (24) ließen in vitro Halothan auf Rattenmitochondrienpräparate einwirken. Es zeigte sich, daß klinische Mengen eine dosisabhängige Abnahme der Sauerstoffaufnahme in die Mitochondrien zur Folge hatten. Sie erklärten dieses Ergebnis mit einer halothanbedingten Permeabilitätsverminderung der Mitochondrienmembran für die Substrate des normalen Sauerstoff-Verbrauchs. SNODGRASS und PIRAS (133) beschreiben Halothan als Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung. Sie verwendeten bei ihren Untersuchungen aber extrem hohe Konzentrationen.
CHENOWETH (20) meint zusammenfassend, daß Inhalationsnarkotika einen geringen Einfluß auf die Glykolyse hätten, während sie die oxidative Phosphorylierung und den mitochondrialen Sauerstoffkonsum signifikant verändern würden.

### 4.3 Plasma-Protein-Fraktion und Kohlenhydratstoffwechsel

Um Stoffwechselveränderungen, die aufgrund der Nahrungskarenz, der Narkose und der Operation entstanden, von den HES-bedingten unterscheiden zu können, haben wir einer Vergleichsgruppe von 25 Patienten unter denselben Bedingungen 500 ml Plasma-Protein-Fraktion (Plasma-

nate$^{R}$) infundiert. Ihr Plasma-Protein-Anteil besteht zu 88 % aus Albumin.

Die Stoffwechselsituation unserer Patienten ist unter anderem durch einen Eiweißmangel mit negativer Stickstoffbilanz gekennzeichnet. Die Stickstoffverluste betragen täglich über 10 Gramm (28, 42). Trotzdem spielt die von uns gegebene Albuminlösung für den Eiweißkatabolismus und damit für die Energieversorgung des Körpers nur eine sehr untergeordnete Rolle. In der frühen Eiweißmangelsituation werden körpereigene Proteine verstärkt abgebaut. MUNRO (100) fand, daß dabei aber vor allem Eiweißkörper mit einer kurzen Halbwertszeit und einer hohen Umsatzrate angegriffen werden (99). Es handelt sich dabei im Wesentlichen um die Enzyme und Strukturproteine aus der Leber (außer denen für die Gluconeogenese) und Darmmukosa, die eine Halbwertszeit von 6 - 14 Stunden besitzen. Es konnte festgestellt werden, daß Leber, Pankreas und Darm unter diesen Umständen an Gewicht verlieren (13, 84). Die glatte Muskulatur (HWZ 5 Tage), die Herzmuskulatur (HWZ 11 Tage) und die Skelettmuskulatur (HWZ 61 Tage) werden erst später einbezogen (30, 101).

Auch das Albumin kann nicht unmittelbar von den Zellen verwertet werden. Es muß zuerst mit einer Halbwertszeit von 14 - 27 Tagen (42, 54, 123) in seine Aminosäuren zerlegt werden, bevor es in den Stoffwechsel einfließen kann. Deshalb kann man trotz der prinzipiellen Eiweiß- und damit Nährstoffzufuhr ausgehen, daß die Patienten von unserer Vergleichsgruppe ihren Energiebedarf während der Zeit unserer Untersuchung nur aus körpereigenen Quellen bestritten haben.

## 4.4 HES und Kohlenhydratstoffwechsel

Die Hydroxyethylstärke wird über die Nieren und den Darm ausgeschieden (91, 149). Kleine Moleküle werden sofort renal eliminiert (11, 146). Größere Moleküle werden zuerst in kleinere gespalten (11, 33). Die Hydroxyethylgruppen werden dabei nicht vom HES-Molekül abgespalten (11, 146), sodaß keine Gefahr der Bildung von toxischem Äthylenglykol (150) besteht. Große HES-Moleküle werden in Lber, Milz, Niere und anderen Organen vorübergehend gespeichert (92, 11, 106, 146, 147). THOMPSON (146, 147) belastete Hunde mit sehr hohen HES-Dosen. In den ersten drei Tagen konnte er die Hydroxyethylstärke in den Phagozy-

ten und in fast allen Geweben nachweisen. Nach 7 Tagen fand er sie noch in den Phagozyten, während die Zellen bei einer weiteren Untersuchung nach 30 Tagen frei von HES waren.

BOGAN und WALTON (11) bestimmten mit radioaktiver Hydroxyethylstärke die Körperverteilung in Mäusen. Nach 6 Stunden befanden sich 50 % der Initialdosis im Blut, 8 % im Muskel, 8 % in der Leber, 4 % im Intestinum, 3 % in der Niere, 1 % in der Lunge, 26 % im Urin und 1,5 % in den Faeces.

THOMPSON (146, 147) unternahm ebenfalls Untersuchungen mit radioaktiv markierter Hydroxyethylstärke. Er fand 70 Tage nach der Injektion noch 3 % in der Leber, 0,5 % in der Milz und ungefähr 5 % im Bewegungsapparat.

Hunden verabreichte er (146, 147) bis zu einem Viertel ihres Körpergewichts an HES. Die proximalen Tubuluszellen der Niere waren danach angeschwollen und mit HES gefüllt. Trotzdem konnte er keine Einschränkung der Transportfunktion feststellen.

THOMPSON (147) schließt aufgrund der angegebenen Befunde eine endgültige Speicherung der Hydroxyethylstärke im RES aus. HÖLSCHER (62) konnte in einer Langzeit-Verträglichkeitsstudie bei Ratten pathologische Veränderungen der Leber- und Nierenzellen bei hochdosierter Gabe von HES oder Dextran 60 nachweisen.

LINDBLAD und FALK (87) untersuchten die Elimination von HES nach hoher Dosierung beim Kaninchen. Sie konnten mit einer immunologischen Bestimmungsmethode die Elimination von 99,8 % der injizierten Menge nachweisen. Außerdem berichten sie über morphologische Veränderungen in der Leber. Bei den Untersuchungen über die intravasale Verweildauer von HES-Infusionen sind die Autoren zu verschiedenen Ergebnissen gelangt, was teilweise auch daran liegt, daß sie mit unterschiedlich stark substituierten Hydroxyethylstärken arbeiteten.

METCALF (97) fand 1962, daß sich bei normovolämischen Patienten von 1 000 ml infundierter HES-Lösung nach 24 Stunden noch 60 % (bei Dextran nur 30 %) im Kreislauf befanden.

Andere Autoren beschreiben 24 Stunden nach HES-Gabe intravasale Werte von 53 - 72 % (4, 12, 98, 134) . BOON (12) infundierte gesunden Freiwilligen 500 ml HES. Er beobachtete nach 17 Wochen noch einen Restwert von 1 % im Körper der Versuchspersonen.

METCALF (98) kam dagegen zu dem Ergebnis, daß 99 % von einer 1 000ml

HES-Infusion schon nach 16 Tagen ausgeschieden seien. Die Autoren beschreiben nach Einzelinfusionen Halbwertszeiten zwischen 32 und 48 Stunden (4, 12, 98, 134).
LEE (79) bestimmte bei Patienten, die hohe Einzeldosen erhalten hatten, eine Eliminationshalbwertszeit von 48 Stunden.
KÖHLER (74) infundierte Patienten mit normaler Nierenfunktion während einer Stunde 500 ml HES. Er fand eine Halbwertszeit von 1,5 Tagen. Diese erhöhte sich erst auf ungefähr 2 Tage, wenn die Patienten eine hochgradige Niereninsuffizienz hatten (GFR unter 2 ml/min). Er beschreibt außer dem initialen Volumenanstieg noch eine zweite Volumenzunahme ungefähr 2 Stunden nach Gabe der Infusion. Er erklärte dieses Phänomen, das auch BERGMANN (7) und KILIAN (71) beobachteten, durch die intravasale enzymatische Zersetzung der Stärke in eine größere und somit osmotisch wirksamere Molekülzahl.

## 4.5 Glucose

Die Nüchternblutzuckerkonzentration beträgt 75 - 100 mg pro 100 ml. Dieser Wert wird vom Körper möglichst aufrecht erhalten, da unter physiologischen Bedingungen die Erythrozyten und das ZNS ihre Energie nur aus der Glykolyse beziehen können und deshalb auf eine gleichbleibende Glucosezufuhr über den Blutweg angewiesen sind. Die Regulierung der Glucosehomöostase erfolgt im Wesentlichen über hormonelle Eingriffe.
Bei einer Hyperglykämie setzen die Inselzellen Insulin frei. Dadurch wird die Glucoseaufnahme in die Zellen gesteigert. Die Leber reagiert außerdem mit einer verminderten Gluconeogenese und einem verstärkten Glykogenaufbau.
Wenn dagegen der Blutzuckerspiegel absinkt, werden die insulinantagonistisch wirkenden Hormone ausgeschüttet. Die Katecholamine führen so beispielsweise zu einer Mobilisierung des Leberglykogens, durch Glucagon wird die Gluconeogenese gefördert und STH hemmt die Glucoseaufnahme in die peripheren Gewebe.
Bevor die Leber sie in Abhängigkeit von der jeweiligen Stoffwechsellage metabolisiert, wird die Glucose fast grundsätzlich zuerst in der Hexokinasereaktion phosphoryliert. Glucose-6-Phosphat kann dann, wenn ein Energiebedarf besteht, die Glykolyse durchlaufen (Embden-Meyerhoff-

Weg). Dabei wird Glucose zu Pyruvat und bei Sauerstoffmangel zu Lactat abgebaut. Die Glykolyse dient dem Energiegewinn im zytoplasmatischen Raum und ist die Voraussetzung für den nachfolgenden oxidativen Endabbau der Kohlenhydrate im Citratcyclus. Bei einem Glucoseüberangebot können in der Muskulatur und in der Leber Kohlenhydratreserven in Form von Glykogen abgelagert werden. Diese Speicherform besteht ausschließlich aus Glucoseeinheiten, die in alpha-1,4-glykosidischer Bindung zu einer langen Kette verknüpft sind. An vielen Stellen ist durch eine alpha-1,6-glykosidische Bindung eine Seitenkette angelagert. Bei der Synthese geht zunächst Glucose-6-Phosphat mit Hilfe der Phosphoglucomutase in Glucose-1-Phosphat über. Dieses reagiert mit UTP, sodaß Pyrophosphat und UDP-Glucose entstehen. Das Enzym Glykogen-Synthetase katalysiert die Übertragung der Glucose auf ein freies, nicht reduzierendes Ende der Glykogenkette in alpha-1,4-glykosidischer Bindung. Die Verzweigungen entstehen durch Transglykosidierung.
Beim Glykogenabbau bewirkt die Phosphorylase, daß von dem nicht reduzierenden Ende ausgehend, jeweils die alpha-1,4-glykosidische Bindung des letzten Glucosemoleküls phosphorolytisch abgespalten und Glucose-1-Phosphat gebildet wird. Ein sogenanntes "debranching enzyme" löst die Verzweigungen auf. Es entsteht freie Glucose.
In der Leber existiert außerdem noch eine Amylo-alpha-1,4-Glucosidase, die im Gegensatz zur Phosphorylase längere Ketten vom Glykogen abspalten kann (15),
Der Glykogenabbau erfolgt über den c-AMP-Mechanismus, der hormonell aktiviert wird. In der Muskulatur werden die Glykogenreserven direkt für die Glykolyse verwendet. Das entstehende Lactat gelangt über den Blutweg zur Leber, wo es in einer energieverbrauchenden Reaktion wieder zu Glucose resynthetisiert werden kann (Cori-Zyklus). Wenn sich der Körper in einer Energiemangelsituation befindet, kann in der Leber und Niere in der Gluconeogenese Glucose aus Aminosäuren neu aufgebaut werden.
Eine Veränderung der Blutglucosekonzentration tritt bei vielen Erkrankungen auf. Eine mehr oder minder schwere Hyperglykämie findet man bei (132):

1. Diabetes mellitus, wegen absolutem oder relativem Insulinmangel
2. Hungerdiabetes nach längerer Nahrungskarenz
3. Überfunktion der Nebennierenrinde (Steroid-diabetes) als Morbus

Cushing oder Cushing-Syndrom
4. STH-Überproduktion
5. Einnahme mancher Medikamente, wie zum Beispiel thiazidhaltiger Saluretika

Hypoglykämien kommen dagegen vor bei:
1. Inselzelladenom mit einer gesteigerten Insulinausschüttung
2. selten bei Sarkomen und Fibromen, besonders bei retroperitoneal gelegenen Tumoren als Folge ihres hohen Glucoseverbrauchs
3. Fastensituationen
4. schweren Lebererkrankungen, wenn große Parenchymanteile ausfallen
5. den verschiedenen Glykogenosen (132)

In unserer Untersuchung konnten wir bei beiden Gesamtgruppen einen intraoperativen Glucose-Anstieg verzeichnen.
Diese Tendenz zur Hyperglykämie während Narkosen und operativen Eingriffen ist in der Literatur in zahlreichen Studien beschrieben worden (17, 21, 22, 55, 57, 104, 105).
Der erhöhte Blutglucosespiegel wird leicht verständlich, wenn man die besondere Streßlage, in der sich unsere Patienten befanden, berücksichtigt. Sie haben im Rahmen des Postaggressionssyndroms (82) mit einem sympathikotonen und ergotropen Anpassungsmechanismus reagiert. Dabei induzieren die ausgeschütteten Katecholamine (9, 69, 124) eine Erhöhung der Glykogenolyse, während die Glucocorticoide vor allem die Gluconeogenese aktivieren (108, 125).
Viele Autoren berichten über Hyperglykämien unter Halothan-Einfluß (2, 23, 69, 129, 151). Wahrscheinlich beeinflußt deshalb auch die Narkose selber den Blutzuckerspiegel.
THOMPSON (145) und FARROW (33) inkubierten HES mit Blut und Speichel. Sie fanden eine geringe Zuckerbildung.
Wie aus unserem Diagramm zu entnehmen ist, verlaufen die beiden Kurven fast deckungsgleich, sodaß wir entsprechend unseren Ergebnissen eine Glucose-Bildung in größeren Mengen ausschließen können. Zur Durchführung eines Glucosetoleranztests kann man dem Patienten 25 g Glucose intravenös injizieren (132). In unserer HES-Infusion waren 30 g Hydroxyethylstärke enthalten. Wären diese zu einem großen Teil in Glucosemoleküle aufgespalten worden, hätte der Blutzuckerspiegel

ähnlich wie beim Glucosetoleranztest, meßbar ansteigen müssen. THOMPSON (146, 147) beschreibt verschiedene Wege, über die HES aus dem Körper eliminiert werden kann. Kleine nierengängige Moleküle werden sofort renal ausgeschieden (11, 146). Größere HES-Ketten werden von der alpha-Amylase gespalten (11, 33, 92, 98, 148). Die Abbaurate ist von ihrem Hydroxylierungsgrad abhängig. Je mehr Glucose-Moleküle mit Hydroxyethylgruppen substituiert sind, umso schlechter kann die Amylase angreifen (11, 92, 145, 148). Die von uns verwendete Hydroxyethylstärke (Plasmasteril$^{R}$) hat einen Substitutionsgrad von 0,7, der nach unseren Erfahrungen ausreicht, um einen umfangreichen Abbau in Glucose-Moleküle zu verhindern.

## 4.6 Glucose-6-Phosphat

Das Glucose-6-Phosphat spielt im Intermediärstoffwechsel eine zentrale Rolle.
In der Leber entsteht es aus frisch aufgenommener Glucose, im Verlauf der Gluconeogenese oder aus gespeicherten Glykogenreserven ständig. Dort kann Glucose-6-Phosphat in die Glykolyse eingehen und unter Energiegewinn zu Pyruvat abgebaut werden (15, 36).
Es kann auch in den Pentosephosphat-Zyklus eingeschleust werden und so zur Bereitstellung von reduziertem NADP im Zytoplasma sowie zur Synthese von Ribose-5-Phosphat, das zum Purinaufbau nötig ist, dienen (15, 36, 54).
Eine weitere Möglichkeit ist die Glykogensynthese. Das Glucose-6-Phosphat wird mit Hilfe der Magnesium-Ionen-abhängigen Phosphoglucomutase zu Glucose-1-Phosphat umgebaut. Dabei wirkt Glucose-1,6-Diphosphat als Katalysator (15, 36, 54).
Außerdem kann es in andere Zucker umgebaut werden (83). Schließlich kann Glucose-6-Phosphat in der Leber und in der Niere mit Hilfe der Glucose-6-Phosphatase dephosphoryliert werden. Die Leber gibt bei Bedarf freie Glucose ins Blut ab und reguliert so die Blutglucosehomöostase (110).
Wir haben bei über 20 Patienten Glucose-6-Phosphat-Bestimmungen durchgeführt. Die Ergebnisse waren von beiden Gruppen stets so niedrig, daß sie im Rahmen der Meßgenauigkeit nicht zu verwerten waren. Im strömenden Blut kommt Glucose-6-Phosphat unter physiologischen Be-

dingungen nicht vor. Sie entsteht erst beim Eintritt der freien Glucose in die Zellen. In den zerstörten Blutzellen war die Konzentration wahrscheinlich sehr gering, da das Glucose-6-Phosphat schnell weiter umgesetzt wird. Die Tatsache, daß auch in der HES-Gruppe die Werte nicht soweit anstiegen, daß sie für uns meßbar geworden wären, werten wir als Hinweis auf die geringe Utilisierung der Hydroxyethylstärke. Sie scheint diesen Stoffwechselschritt auch nicht zu blockieren, denn sonst hätte eine Substrat-Anhäufung bestimmbar sein müssen.

## 4.7 Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase

Die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase ist im Skelettmuskel am höchsten konzentriert (80). Ihre Aktivität ist dort etwa fünfmal so groß wie im Gehirn, in der Leber und im Herzmuskel. Die restlichen Gewebe enthalten noch geringere Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Mengen. Ihre normale Serum-Konzentration liegt bei 0,5 - 3,1 U/l (25 Grad Celsius) (143). Ein erhöhter Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Spiegel tritt besonders dann auf, wenn Skelettmuskelzellen zerstört werden und ihre Enzyme in die Blutbahn ausgeschwemmt werden (121, 132). Das kann bei akuten Muskelschäden aufgrund von Traumatisierungen oder Ischämien geschehen (121, 132, 143). Andererseits steigen die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Werte auch bei chronischen Muskelerkrankungen, wie zum Beispiel der progressiven Muskeldystrophie und der Polymyositis an (132). Selbst bei intensiver Muskelarbeit kann man erhöhte Konzentrationen finden (143).
Aus Tumorzellen kann das Enzym, wegen der Zunahme der Membranpermeabilität, ebenfalls verstärkt im Blut auftreten (110).
Eine weitere Ursache für eine Blut-Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Erhöhung kann eine schwere Leberparenchymschädigung sein (132).
Die Erythrozyten und die Thrombozyten sind reich an Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase. Bei der Verwendung von hämolytischen Seren für die Bestimmung entstehen deshalb zu hohe Werte (115).
Wir haben die Serum-Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Konzentration gemessen, um eventuelle HES-Einflüsse auf die Glykolyse zu untersuchen. Die Spiegel erhöhten sich bei beiden Gesamtgruppen während der Operation. Bis zum nächsten Morgen stiegen sie nocheinmal an. Diese Konzentrationszunahme ist bei den unter Albumin-Einfluß stehenden

Patienten signifikant. Wie aus dem Diagramm zu entnehmen ist, verläuft die Kurve mit den HES-Ergebnissen etwas flacher als die Vergleichskurve. Die bei beiden Gruppen vorhandene Tendenz zu einem Enzymanstieg läßt sich zum Teil mit der Streßsituation, die auf die Patienten einwirkte, erklären. Es kam im Verlauf der Operationen auch zu Gewebszerstörungen, die bei den verschiedenen Eingriffen unterschiedlich hoch waren. Deshalb ist eine Interpretation der diskreten Unterschiede in den beiden Kurvenverläufen schwierig. Eine grundlegende Einflußnahme von HES auf die von der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase katalysierten Spaltung des Fructose-1,6-Diphosphats in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-Phosphat fand bei unseren Untersuchungen jedoch nicht statt.

## 4.8 ATP

Die Energie zur Regeneration von ATP aus ADP und Phosphat stammt aus exergonen Redoxreaktionen, wie beispielsweise der Substratkettenphosphorylierung in der Glykolyse (54). Ungefähr 75 % der ATP-Bildung (68) erfolgt über die Substratkettenphosphorylierung im Rahmen der Endoxidation im Verlauf der Atmungskette. Dabei liefert 1 Mol reduziertes NADP 3 Mole ATP, während bei der Oxidation von 1 Mol reduziertem FAD nur 2 Mole ATP entstehen können (36).
Im Körper werden täglich etwa 70 kg ATP gebildet und, da es nicht gespeichert werden kann, umgesetzt (36). Mit diesen großen Substratmengen werden alle energiefordernden Prozesse aufrecht erhalten.
Die Biosynthesemechanismen sind letztlich alle ATP-abhängig, wie zum Beispiel:

- die Gluconeogenese
- die Malonyl-CoA-Synthese und damit der Fettsäureaufbau
- die Purinbildung
- die Carbamylphosphatsynthese und damit die Pyrimidinbildung
- die Harnstoffsynthese
- die Glutaminsynthese (36)

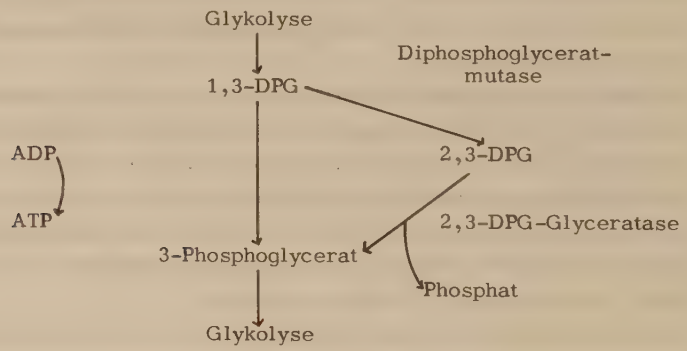
Außerdem ist ATP an den aktiven Transportvorgängen beteiligt. Sie finden gegen ein Konzentrationsgefälle statt und verbrauchen daher Energie (15, 81, 36). Die Kontraktions-Relaxationsmechanismen in der Muskulatur können nur in Anwesenheit von ATP ablaufen. Im Muskelgewebe

wird mit Hilfe von ATP aus Kreatin das energetisch wertvolle Kreatinphosphat gebildet und auf diese Weise Energie gespeichert. Wenn ein Muskel arbeitet kann das Kreatin-Phosphat wieder abgebaut und ATP resynthetisiert werden (54).
Eine weitere wichtige Rolle spielt es in Form von Cyclo-AMP, das SUTHERLAND und RALL (139) als sogenannter Second messenger bei der Hormonwirkung auf die Zellen entdeckten.
Das Hormon wird dabei an einen Rezeptor an der Außenseite der Zellmembran angelagert und bewirkt so eine Aktivierung der Adenylcyclase, die an die Innenseite der Membran gebunden ist. Das Enzym katalysiert die Bildung von 3`5`- AMP und Pyrophosphat aus ATP. Das vermehrte cyclische AMP verändert den intrazellulären Stoffwechselablauf entsprechend der Wirkung des außen angelagerten Hormons. Seine Einflußnahme wird durch die Phosphodiesterase beendet, welche die Spaltung von Cyclo-AMP zu 5`-AMP fördert (36).
In den Zellen ist immer eine gewissen Basalkonzentration vorhanden, ins Blut gelangt es jedoch unter normalen Umständen kaum (137).
Wie HOCKERTS und LAMPRECHT (60) beschreiben, wird dagegen ATP von der Leber in den Kreislauf abgegeben und schließlich in anderen Organen verbraucht.
Die von uns bestimmten Blut-ATP-Spiegel setzen sich demnach aus der eigentlichen Plasmakonzentration und aus dem Blutkörperchenspiegel zusammen. Unter den Blutzellen spielen die Erythrozyten in dieser Hinsicht schon rein mengenmäßig die größte Rolle. Wir haben sie daher repräsentativ für die anderen Körperzellen untersucht und ihre ATP-Konzentrationen als Maß für die aus den gesamten Stoffwechselabläufen resultierende Energielage der Zelle betrachtet.
Unsere unter HES-Einwirkung gemessenen ATP-Blut-Werte blieben im Verlauf unserer Untersuchungen fast konstant, während sich bei der Vergleichsgruppe eine leichte intraoperative Spitze zeigte.
Den Konzentrationsanstieg während der Operation kann man einerseits auf die ergotrop orientierte Abwehrlage des Körpers zurückführen. Es werden Hormone ausgeschüttet (16, 124, 125), die den Stoffwechsel allgemein intensivieren. Als Folge davon steigt auch die ATP-Produktion in der Substratkettenphosphorylierung an.
Ein weiterer Grund für die erhöhten Werte sind die unvermeidlichen operativen Gewebezerstörungen. Da mir keine Vergleichsuntersuchungen

zur Verfügung stehen, ist eine Diskussion der intraoperativ unveränderten HES-Spiegel schwierig. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant. Wir möchten sie daher in Richtung auf eine eventuelle geringgradige Hemmung der Glykolyse, für die auch die flachere Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Kurve sprechen würde, nicht überinterpretieren.
Eine offensichtliche Veränderung der Blut-ATP-Konzentration durch HES hat sich demnach bei unseren Versuchen nicht ergeben.

## 4.9 2,3-DPG

Um den Kohlenhydratstoffwechsel der Erythrozyten speziell untersuchen zu können, haben wir die 2,3-DPG-Bestimmungen durchgeführt.
Im Erythrozyten wird als Besonderheit im Verlauf der Glykolyse aus 1,3-Diphosphoglycerat mit Hilfe der Diphosphoglyceratmutase 2,3-Diphosphoglycerat gebildet. Dieses wird zu 3-Phosphoglycerat dephosphoryliert und geht wieder in die Glykolyse ein.




2,3-DPG konkurriert im Erythrozyten mit dem Sauerstoff um das Hämoglobinmolekül. Hohe 2,3-DPG-Konzentrationen, wie sie zum Beispiel bei Gewebshypoxien bestehen, senken deshalb die Sauerstoff-Affinität des Hämoglobins. Das führt zu einer verstärkten Sauerstoff-Abgabe (132).
In allen anderen Geweben wird nur sehr wenig 2,3-DPG gebildet. Es dient dort lediglich als Cofaktor der Phosphoglyceromutase (36, 68).

Die Konzentration von 2,3-DPG ist in hypoxämischen Situationen erhöht, wie zum Beispiel bei chronischen Lungenkrankheiten und bei einer Herzinsuffizienz. Außerdem steigt sie bei akuten oder chronischen Anämien und bei der Sichelzellanämie an.
Unsere 2,3-DPG-Werte zeigen in beiden Gruppen denselben Verlauf. Sie blieben jeweils während der Operation konstant und fielen bis zum ersten postoperativen Morgen geringfügig ab. Dieser unsignifikante Abfall könnte möglicherweise auf eine leichte Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten hindeuten, die man vielleicht mit den Anpassungsvorgängen des Kohlenhydratstoffwechsels an die Hungersituation erklären könnte. Da die 2,3-DPG-Konzentration sich aber bei beiden Gruppen gleichsinnig verhalten, konnten wir unter unseren Bedingungen keinen Einfluß der Hydroxyethylstärkelösung auf die Glykolyse feststellen.

## 4.10 Strumektomien

Das Hauptinteresse galt dem Kohlenhydratstoffwechsel strumenresezierter Patienten. Wir haben daher zwei Untergruppen mit Patienten, die sich einer Strumektomie unterziehen mußten, gebildet. Sie bestanden aus 5 HES-Patienten und 7 Albumin-Patienten. Die Ergebnisse dieser Untergruppen wurden auf die gleiche Weise wie die der Gesamtgruppe ausgewertet und ebenfalls anhand von Diagrammen graphisch dargestellt. Bei der Glucose-Untersuchung zeigen beide Gruppen eine intraoperative Spitze, wobei die Endwerte über den Ausgangswerten liegen. Die HES-Kurve verläuft jedoch steiler als die Albumin-Kurve. Vergleicht man die Werte der Gesamtuntersuchung mit denen der Strumengruppe, so fällt auf, daß vor allem die HES-Patienten bei den Strumektomien höhere intraoperative Werte erreichen als die Gesamtgruppen. Wie das Schaubild der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Konzentration zeigt, fällt die Albumin-Kurve zunächst während der Resektion ab und steigt dann postoperativ steil an. Die Kurve mit den HES-beeinflußten Werten steigt sofort rapide an und erreicht bei der Messung am ersten postoperativen Morgen den nicht mehr physiologischen Wert von 4,9 U/l. Stellt man diese Kurve der fast kontinuierlich ansteigenden der Gesamtgruppe gegenüber, so zeigt sich, daß die Albumin-Kurve der strumenresezierten Patienten im Gegensatz dazu intraoperativ beträchtlich abfällt, um dann postoperativ auf denselben Wert zu steigen wie die Gesamtgruppe. In

der HES-Gruppe nehmen die Werte während dem Eingriff und auch danach zu. Bei den Strumen-Patienten ist dieser Anstieg besonders deutlich.

Schließlich haben wir auch noch die ATP-Werte der Untergruppen gesondert behandelt. Beide Strumenkurven zeigen eine intraoperative Spitze, die aber in der HES-Gruppe wesentlich ausgeprägter ist. Die Albumin-Werte der beiden Kollektive unterscheiden sich kaum. Die bei der Gesamtgruppe fast konstanten HES-Werte steigen bei den strumenresezierten Patienten intraoperativ erheblich an, um bis zum nächsten Tag wieder abzufallen.

KRÄMER (77) hat im Rahmen einer Untersuchung des Lipidstoffwechsels während Strumaresektionen an 33 Patienten PBJ-Werte bestimmt. Seine Narkose- und Operationsbedingungen waren mit unseren vergleichbar. Für PBJ fand er intraoperativ einen signifikanten Anstieg der Konzentration gegenüber dem Ausgangswert und einen Wiederabfall bis zum ersten postoperativen Tag. Als Grund dafür nimmt er an, daß während der chirurgischen Entfernung der Schilddrüse deren Hormone in die Blutbahn ausgeschwemmt werden.

Wir haben für unsere Untersuchungen Patienten mit euthyreoten Strumen ausgewählt. Ihre Schilddrüsenhormonspiegel lagen deshalb vor der Operation im Normbereich.

Bei den Albumin-Patienten deutet das Verhalten der Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase nicht auf eine vermehrte Schilddrüsenhormonausschüttung hin. Die Blut-Glucosekonzentration und der ATP-Spiegel verlaufen während der Untersuchung fast genauso wie die des restlichen Kollektivs. Sie steigen intraoperativ jeweils leicht an und fallen postoperativ ab. Dieses Phänomen haben wir als Reaktion auf den Narkose- und Operationsstreß verstanden. Im Rahmen dieser Adaptionsvorgänge werden wahrscheinlich auch Schilddrüsenhormone freigesetzt. Eine vermehrte Ausschüttung ist nach unseren Ergebnissen jedoch nicht wahrscheinlich.

Im Gegensatz dazu steigt die Blutzuckerkonzentration bei unseren strumenresezierten HES-Patienten intraoperativ signifikant an und erreicht einen weit höheren Wert als die Gesamtgruppe. Ebenso steigt die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Konzentration in diesem Kollektiv während und nach der Operation steiler an, und auch die intraoperative ATP-Spitze ist wesentlich ausgeprägter.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei Patienten, denen während einer Strumektomie HES infundiert wird, ein gesteigerter Kohlenhydratstoffwechsel auftreten kann. Die genauen Interaktionen, die zu diesem Phänomen führten, konnten wir im Rahmen unserer Arbeit nicht untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde unter klinischen Bedingungen untersucht, ob Hydroxyethylstärke auf den normalen Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsel Einfluß nimmt.

Daher wurden 30 Patienten während leichteren chirurgischen Eingriffen 500 ml Hydroxyethylstärke (Plasmasteril$^{R}$) infundiert, während eine Vergleichsgruppe von 25 Patienten unter denselben Bedingungen 500 ml Plasma-Protein-Fraktion (Plasmanate$^{R}$) erhielt. Aus drei Blutproben, die jeweils direkt vor und nach der Operation sowie am Morgen des ersten postoperativen Tages abgenommen wurden, bestimmten wir als Parameter die Blutglucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase, ATP und 2,3-DPG.

Dabei ließen sich folgende Ergebnisse erzielen:

1. Der Verlauf der Glucosekonzentration zeigte sowohl bei der HES-Gruppe als auch im Vergleichskollektiv eine intraoperative Spitze, die wir als streßinduziert ansahen. Die beiden Verlaufskurven sind fast deckungsgleich, sodaß wir die Bildung von größeren Glucosemengen aus HES nicht nachweisen konnten.
2. Die Glucose-6-Phosphat-Konzentrationen waren bei beiden untersuchten Kollektiven zu jedem Zeitpunkt so gering, daß wir sie mit unserer Bestimmungsmethode nicht nachweisen konnten. Ein hemmender Einfluß von HES auf die verschiedenen Stoffwechselwege des Glucose-6-Phosphats mit einer Substratanhäufung ist daher unwahrscheinlich.
3. Die Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Werte stiegen in beiden Gruppen während des untersuchten Zeitraums fast kontinuierlich leicht an. Eine durch die Hydroxyethylstärke bedingte Störung der Glykolyse an dieser Stelle trat deshalb während unserer Versuche nicht auf.
4. Die ATP-Werte der HES-Gruppe blieben im Verlauf der Untersuchungen annähernd konstant, während die der Albumin-Patienten eine leichte intraoperative Spitze zeigten. Die Unterschiede waren aber sehr gering und nicht signifikant, sodaß sich eine offensichtliche Hemmung der ATP-Produktion durch HES nicht nachweisen ließ.
5. Die beiden 2,3-DPG-Kurven zeigen fast denselben Verlauf. Die Werte blieben intraoperativ stabil und fielen postoperativ leicht ab. Eine Beeinträchtigung der Glykolyse der Erythrozyten fand deshalb unter unseren Versuchsbedingungen nicht statt.

Da das besondere Interesse den Ergebnissen der strumaresezierten Patienten galt, haben wir sie als Untergruppen (5 HES-Patienten und 7 Albumin-Patienten) gesondert untersucht.
Die Werte der mit Plasma-Protein-Fraktion behandelten Patienten verhielten sich im Wesentlichen so wie die der Gesamtgruppe. Diese Ergebnisse liefern daher für einen von KRÄMER (77) gefundenen PBJ-Anstieg während Strumektomien, den er mit Schilddrüsenhormonausschüttungen aufgrund des Eingriffs erklärte, keinen Hinweis.
Die Ergebnisse der mit HES behandelten Patienten (stärkere intraoperative Glucosekonzentrationszunahme, rascherer Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase-Anstieg, steilere ATP-Spitze) sprechen eher für eine durch die Hydroxyethylstärke bedingte Kohlenhydratstoffwechselsteigerung.

## 6. Tabellarischer Anhang

### 6.1 Glucose

HES

t-Test
prä/post sign.
post/1.Tag sign.

(Signifikant wenn
p kleiner 0,05)

(in mg%)

| Nr. | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|
| 1 | 55 | 72 | 91 |
| 2 | 75 | 85 | 72 |
| 3 | 95 | 78 | 98 |
| 4 | 82 | 78 | 59 |
| 5 | 85 | 82 | 65 |
| 6 | 75 | 62 | 42 |
| 7 | 62 | 78 | 59 |
| 8 | 65 | 111 | 72 |
| 9 | 101 | 130 | 163 |
| 10 | 91 | 101 | 91 |
| 11 | 78 | 101 | 111 |
| 12 | 104 | 176 | 114 |
| 13 | 78 | 95 | 101 |
| 14 | 95 | 91 | 101 |
| 15 | 98 | 91 | 101 |
| 16 | 88 | 130 | 65 |
| 17 | 91 | 91 | 117 |
| 18 | 68 | 68 | 65 |
| 19 | 85 | 101 | 85 |
| 20 | 98 | 134 | 104 |
| 21 | 78 | 91 | 82 |
| 22 | 85 | 114 | 85 |
| 23 | 78 | 82 | 75 |
| 24 | 75 | 85 | 88 |
| 25 | 98 | 104 | 111 |
| 26 | 91 | 163 | 101 |
| 27 | 92 | 82 | 68 |
| 28 | 82 | 95 | 108 |
| 29 | 78 | 101 | 98 |
| 30 | 75 | 124 | 91 |
| $\bar{x}$ | 83,4 | 100,7 | 90,7 |
| s | 12,0 | 26,5 | 25,3 |

Plasma-Protein-Fraktion

t-Test
prä/post sign.
post/1.Tag sign.

| Nr. | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|
| 1 | 85 | 104 | 88 |
| 2 | 95 | 111 | 143 |
| 3 | 95 | 104 | 85 |
| 4 | 49 | 55 | 75 |
| 5 | 88 | 111 | 121 |
| 6 | 82 | 75 | 75 |
| 7 | 72 | 75 | 65 |
| 8 | 95 | 104 | 65 |
| 9 | 75 | 117 | 108 |
| 10 | 65 | 88 | 62 |
| 11 | 98 | 101 | 108 |
| 12 | 82 | 98 | 88 |
| 13 | 88 | 72 | 82 |
| 14 | 95 | 104 | 62 |
| 15 | 68 | 85 | 46 |
| 16 | 85 | 108 | 91 |
| 17 | 65 | 124 | 65 |
| 18 | 82 | 88 | 75 |
| 19 | 78 | 85 | 75 |
| 20 | 114 | 150 | 127 |
| 21 | 121 | 134 | 104 |
| 22 | 68 | 108 | 85 |
| 23 | 72 | 91 | 127 |
| 24 | 78 | 88 | 82 |
| 25 | 95 | 95 | 85 |
| $\bar{x}$ | 83,6 | 99,0 | 87,6 |
| s | 15,8 | 20,4 | 23,9 |

6.2 Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase

| HES (in U/l) | Nr | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 1,66 | 2,66 | 1,60 |
| | 2 | 1,44 | 1,83 | 3,92 |
| | 3 | 2,84 | 3,28 | 2,47 |
| | 4 | 0,41 | 1,86 | 3,50 |
| | 5 | 1,79 | 1,65 | 2,29 |
| | 6 | 3,09 | 8,02 | 3,29 |
| | 7 | 1,46 | 1,65 | 1,90 |
| | 8 | 5,57 | 2,45 | 1,49 |
| | 9 | 1,63 | 3,14 | 8,66 |
| | 10 | 0,37 | 0,92 | 0,21 |
| | 11 | 2,04 | 2,99 | 6,96 |
| | 12 | 4,56 | 3,87 | 4,29 |
| | 13 | 4,46 | 4,03 | 2,47 |
| | 14 | 2,89 | 1,83 | 2,61 |
| | 15 | 0,92 | 1,15 | 2,29 |
| | 16 | 4,33 | 2,67 | 2,25 |
| | 17 | 3,09 | 3,21 | 1,35 |
| | 18 | 5,40 | 8,91 | 0,39 |
| | 19 | 0,42 | 0,75 | 1,42 |
| | 20 | 1,86 | 2,45 | 4,45 |
| | 21 | 2,83 | 1,38 | 0,23 |
| | 22 | 2,91 | 1,93 | 3,23 |
| | 23 | 4,19 | 2,06 | 1,28 |
| | 24 | 4,33 | 1,81 | 1,58 |
| | 25 | 0,46 | 1,65 | 2,29 |
| | 26 | 0,57 | 2,39 | 1,90 |
| | 27 | 2,61 | 2,84 | 9,50 |
| | 28 | 1,60 | 1,74 | 4,60 |
| | 29 | 2,49 | 1,10 | 5,98 |
| | 30 | 4,60 | 6,89 | 2,45 |
| | $\bar{x}$ | 2,56 | 2,77 | 3,03 |
| | s | 1,56 | 1,95 | 2,26 |

Plasma-Protein-Fraktion

t-Test
Prä/1.Tag sign.

| Nr. | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,53 | 4,97 | 1,25 |
| 2 | 2,57 | 2,34 | 0,74 |
| 3 | 0,83 | 1,97 | 1,95 |
| 4 | 5,79 | 2,66 | 2,98 |
| 5 | 2,52 | 4,81 | 1,83 |
| 6 | 2,82 | 3,00 | 2,66 |
| 7 | 0,39 | 2,45 | 2,96 |
| 8 | 2,24 | 1,56 | 2,96 |
| 9 | 1,56 | 5,93 | 2,67 |
| 10 | 1,00 | 0,42 | 4,45 |
| 11 | 0,44 | 2,29 | 3,62 |
| 12 | 2,34 | 2,98 | 4,08 |
| 13 | 3,76 | 5,89 | 4,58 |
| 14 | 1,97 | 3,11 | 7,12 |
| 15 | 1,76 | 1,19 | 2,49 |
| 16 | 1,04 | 0,62 | 1,33 |
| 17 | 2,47 | 1,53 | 4,26 |
| 18 | 1,40 | 2,73 | 3,23 |
| 19 | 0,83 | 0,33 | 1,12 |
| 20 | 0,42 | 0,83 | 2,79 |
| 21 | 1,69 | 0,85 | 3,34 |
| 22 | 2,85 | 2,80 | 2,34 |
| 23 | 3,54 | 2,87 | 2,75 |
| 24 | 2,89 | 2,59 | 2,61 |
| 25 | 3,34 | 0,71 | 6,71 |
| $\bar{x}$ | 2,08 | 2,46 | 3,07 |
| s | 1,25 | 1,59 | 1,54 |

6.3 ATP

| HES | Nr. | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 500 | 173 | 431 |
| (in umol/l) | 2 | 484 | 474 | 323 |
| | 3 | 451 | 308 | 414 |
| | 4 | 418 | 142 | 565 |
| | 5 | 408 | 660 | 475 |
| | 6 | 190 | 356 | 465 |
| | 7 | 332 | 475 | 147 |
| | 8 | 413 | 636 | 233 |
| | 9 | 186 | 345 | 431 |
| | 10 | 664 | 532 | 606 |
| | 11 | 173 | 569 | 690 |
| | 12 | 702 | 617 | 655 |
| | 13 | 494 | 546 | 522 |
| | 14 | 759 | 631 | 598 |
| | 15 | 783 | 616 | 190 |
| | 16 | 129 | 129 | 518 |
| | 17 | 431 | 129 | 418 |
| | 18 | 541 | 475 | 451 |
| | 19 | 498 | 257 | 114 |
| | 20 | 427 | 494 | 259 |
| | 21 | 518 | 259 | 345 |
| | 22 | 351 | 218 | 638 |
| | 23 | 186 | 286 | 615 |
| | 24 | 546 | 593 | 641 |
| | 25 | 664 | 736 | 551 |
| | 26 | 414 | 475 | 380 |
| | 27 | 546 | 593 | 633 |
| | 28 | 299 | 702 | 119 |
| | 29 | 722 | 665 | 180 |
| | 30 | 389 | 579 | 807 |
| | $\bar{x}$ | 454 | 456 | 447 |
| | s | 178 | 188 | 187 |

Plasma-Protein-Fraktion

| Nr. | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|
| 1 | 471 | 407 | 474 |
| 2 | 489 | 543 | 560 |
| 3 | 190 | 446 | 214 |
| 4 | 593 | 674 | 405 |
| 5 | 259 | 143 | 214 |
| 6 | 607 | 614 | 418 |
| 7 | 427 | 409 | 603 |
| 8 | 109 | 253 | 380 |
| 9 | 317 | 434 | 546 |
| 10 | 750 | 476 | 617 |
| 11 | 733 | 388 | 431 |
| 12 | 380 | 399 | 388 |
| 13 | 119 | 308 | 76 |
| 14 | 664 | 722 | 494 |
| 15 | 147 | 674 | 271 |
| 16 | 712 | 664 | 664 |
| 17 | 380 | 237 | 214 |
| 18 | 133 | 351 | 356 |
| 19 | 759 | 617 | 721 |
| 20 | 408 | 579 | 569 |
| 21 | 371 | 406 | 475 |
| 22 | 578 | 457 | 362 |
| 23 | 449 | 474 | 207 |
| 24 | 119 | 237 | 267 |
| 25 | 389 | 603 | 546 |
| $\bar{x}$ | 422 | 461 | 419 |
| s | 214 | 156 | 165 |

6.4 2,3-DPG

HES

(in umol/ml)

| Nr. | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|
| 1 | 2,16 | 2,72 | 0,14 |
| 2 | 2,40 | 2,22 | 1,81 |
| 3 | 3,94 | 1,68 | 2,40 |
| 4 | 2,67 | 2,27 | 2,03 |
| 5 | 2,45 | 2,29 | 1,67 |
| 6 | 0,53 | 1,96 | 1,86 |
| 7 | 2,16 | 3,24 | 2,61 |
| 8 | 1,02 | 1,23 | 1,84 |
| 9 | 2,25 | 2,08 | 2,50 |
| 10 | 3,94 | 2,04 | 1,70 |
| 11 | 0,46 | 0,31 | 0,31 |
| 12 | 1,74 | 1,95 | 1,35 |
| 13 | 1,66 | 2,05 | 3,08 |
| 14 | 2,04 | 2,11 | 2,09 |
| $\bar{x}$ | 1,15 | 1,12 | 0,85 |
| s | 1,05 | 1,11 | 0,84 |

Plasma-Protein-Fraktion

| Nr | prä | post | 1. Tag |
|---|---|---|---|
| 1 | 1,54 | 1,64 | 2,63 |
| 2 | 1,90 | 1,73 | 1,02 |
| 3 | 2,22 | 3,58 | 2,17 |
| 4 | 2,71 | 2,56 | 2,09 |
| 5 | 2,44 | 2,49 | 2,44 |
| 6 | 2,70 | 1,79 | 2,06 |
| 7 | 1,90 | 1,54 | 0,54 |
| 8 | 2,97 | 2,80 | 1,93 |
| 9 | 2,31 | 0,46 | 2,62 |
| 10 | 2,33 | 1,78 | 1,78 |
| 11 | 1,61 | 1,84 | 2,79 |
| 12 | 1,57 | 2,06 | 2,06 |
| 13 | 1,75 | 2,41 | 1,89 |
| 14 | 1,62 | 1,53 | 1,63 |
| 15 | 1,80 | 1,88 | 1,43 |
| 16 | 0,52 | 2,40 | 1,54 |
| 17 | 1,69 | 2,00 | 1,23 |
| 18 | 2,34 | 1,89 | 2,22 |
| 19 | 2,25 | 2,93 | 2,69 |
| 20 | 2,96 | 1,72 | 1,59 |
| 21 | 2,18 | 1,57 | 1,98 |
| $\bar{x}$ | 1,79 | 1,80 | 1,61 |
| s | 0,85 | 0,90 | 0,89 |

## 7. Literaturverzeichnis

1. AHNEFELD,F.W., M.HALMAGYI und K.ÜBERLA:
Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel.
Anaesthesist 14, 137-143 (1965).

2. ALLISON,S.P., P.J.TOMLIN and M.J.CHAMBERLAIN:
Some effects of anesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism.
Brit. J. Anaesth. 41, 588-593 (1969).

3. BÄSSLER,K.H.:
Stoffwechsel der für die parenterale Ernährung verwendeten Nährstoffe.
In: Ahnefeld,F.W., Infusionstherapie 2: Parenterale Ernährung, Klinische Anaesthesiologie und Intensivmedizin Band 7
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1975.

4. BALLINGER,W.F., G.F.MURRAY and E.E.MORSE:
Preliminary report of the use of hydroxyethylstarch solution in man.
J. Surg. Res. 6, 180-183 (1966).

5. BENZER,H., R.FREY, W.HÜGIN und O.MAYRHOFER:
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie 4. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1977.

6. BERGMAN,N.A.:
Components of the alveolar-arterial oxygen tension difference in anesthetized man.
Anesthesiology 28, 517-527 (1967).

7. BERGMANN,H., S.T.NECEK:
Klinische Erfahrungen mit Hydroxyethylstärke.
Vortrag auf dem zentraleurop. Anaesthesiekongreß Bremen (1975).

8. BERGMEYER,H.U.:
Grundlagen der enzymatischen Analysen.
In: Methoden der enzymatischen Analysen 3. Auflage Weinheim/ Bergstraße, Verlag Chemie 1972

9. BERGSTRÖM,J., H.CASTENFURS and E.HULTMANN:
The effect of surgery upon muscle glycogenin man.
Acta chir. Scand, 130, 1-9 (1965).

10. BOCK,H.E.:
Pathophysiologie.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1972

11. BOGAN,R.K., G.R.GALE and R.P.WALTON:
Fate of $^{14}C$-labeled hydroxyethyl starch in animals.
J. Toxicol. appl. Pharmacol. 15, 206-211 (1969).

12. BOON,J.C., F.JESCH, J.RING and K.MESSMERK:
Intravascular persistence of hydroxyethyl starch in man.
Eur. Surg. Res. 8, 497-503 (1976).

13. BORDER,J.R.:
Metabolic responce to short term starvation, sepsis and trauma.
Surg. Annu. 22, 11-15 (1970).

14. BRICKMANN,R.D., G.F.MURRAY, W.L.THOMPSON and W.F.BALLINGER:
The antigenicity of hydroxyethyl starch in humans.
Studies in seven normal volunteers.
J. Am. Med. Ass. 198, 1277-1279 (1966).

15. BUDDECKE,E.:
Grundriß der Biochemie, 4. Auflage
Berlin, New York, Walter De Gruyter 1974.

16. BÜNTE,H.:
Klinik der postoperativen Störungen des N-Metabolismus und

des Elektrolythaushalts.
In: Lang,K., R.Frey und D.F.J.Halmagyi. Stoffwechsel, Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd 58
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1972.

17. BUNKER,J.P.:
Neuroendokrine and other effects on carbohydrate metabolism during anesthesia.
Anesth. 24, 515-523 (1963).

18. CAHILL,G.F.Jr. and M.D.BOSTON:
Physiology of insulin in man.
Diabetes 20, 785-799 (1971).

19. CHADWICK,D.A. and R.C.JENNINGS:
Massive hepatic necrosis associated with halothane anesthesia.
Lancet 1, 793-795 (1964).

20. CHENOWETH,M.B.:
Modern Inhalation Anesthetics
Handbook of Experimental Pharmacology Heffter-Heubner New Series Vol. 30
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1972.

21. CLARKE,R.S.J.:
The influence of anesthesia and surgery on plasma cortisol and free-fatty-acids.
Brit. J. Anaesth. 42, 807-809 (1970).

22. CLARKE,R.S.J.:
The hyperglycaemic response to different types of surgery and anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 42, 45-52 (1970).

23. COHEN,P.J., H.WOLLMAN, S.C.ALEXANDER, P.E.CHASE and M.G.BEHAR:
Cerebral carbohydrate metabolism in man during halothane

anesthesia.
Anesthesiology 25, 185-191 (1964).

24. COHEN,P.J. and B.E.MARSHALL:
Effects of halothane on respiratory control and oxygen consumption of rat liver mitochondria.
In: Toxicity of anesthetics (Fink,B.R.)
Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 1968.

25. DECK, K.A.:
Endokrinologie
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976.

26. DIEKE,G., M.WICKLMAYR und H.MEHNERT:
Physiologie des Hungerstoffwechsels.
In: Ahnefeld, F.W., Infusionstherapie 2: Parenterale Ernährung
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie Bd. 7
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1975.

27. DIETZE,G., M.WICKLMAYR und MEHNERT,M.:
Physiologie des Hungerstoffwechsels.
Klin. Anaesth. Intensivther. 7, 20-24 (1975).

28. DITSCHUNEIT,H., J.D.FAULHABER, J.BEIL und E.F.PFEIFFER:
Veränderungen des Stoffwechsels bei Nulldiät.
Internist 11, 176-183 (1970).

29.DIXON,M. and E.C.WEBB:
Enzymes 2. Auflage
Longmans 1964.

30. DÖLP,R., W.DICK, P.MILEWSKI und B.STEINHARDT:
Grundsätze der postoperativen parenteralen Substitution mit Aminosäurelösungen.
Infusionstherapie 1, 221-228 (1973/74).

31. DOENICKE,A., B.CROTÉ and W.LORENZ:
Blood and blood substitutes.
Br. J. Anesth. 49, 681-685 (1977).

32. DUNCAN,W.M.A. and J.RAVENTOS:
The pharmacokinetics of halothane-(Fluothane-) Anaesthesia.
Brit. J. Anesth. 31, 302-308 (1959).

33. FARROW,S.P., M.HALL and RICKETTS,C.R.:
Changes in the molecular composition of circulating hydroxyethyl starch.
Brit. J. Pharmacol. 38, 725-730 (1970).

34. FINK,B.R. and G.E.KENNY:
Metabolic effects of volatile anesthetics in cell culture.
Anesthesiology 29, 505-516 (1968).

35. FINK,B.R., G.E.KENNY and W.E.SIMPSON:
Depression of oxygen uptake in cell culture by volatile barbiturates and local anesthetics.
Anesthesiology 30, 150-155 (1969).

36. FÖRSTER,H. und L.LACKO:
Physiologische Chemie
Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag 1975.

37. FORTH,W., D.HENSCHLER und W.RUMMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2. Auflage.
Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich
BI. Wissenschaftsverlag 1977.

38. FRANKE,H., E.E.SCHOTTA. G.WITZKI und K.UNSICKER:
Funktion und Morphologie der isolierten Rattenniere nach zellfreier Perfusion mit verschiedenen Plasmaexpandern.
Anaesthesist 24, 231-238 (1975).

39. GALLA,S.J. and E.P.WILSON:
Hexose metabolism during halothane anesthesia in dogs.
Anesthesiology 28, 251 (1967).

40. GARZON,A.A., C.CHENG, B.LERNER, S.LICHTENSTEIN and K.E.KARLSSON:
Hydroxyethyl starch (HES) and bleeding.
An experimental investigation on its effects on hemostasis.
J. Trauma 7, 757-766 (1967).

41. GÖTHER,M. und M.GUTH:
Zum Einfluß von Halothan auf die Wirkung von endogenem und exogenem Noradrenalin am isolierten druckkonstant perfundierten Kaninchenherzen.
Anaesthesist 24, 27-31 (1975).

42. GOFFERJE,H. und V.KOZLIK:
Proteinstatus bei längerfristigem Fasten und bei Zufuhr essentieller Aminosäuren.
Infusionstherapie 4, 320-324 (1977).

43. GOFFERJE,H. und V.KOZLIK:
Zur Hyperamylasämie nach Infusion von Hydroxyethylstärke unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilungen.
Infusionstherapie 4, 141-144 (1977).

44. GOLLUB,S., C.SCHAEFFER and A.SQUITIERI:
The bleeding tendency associated with plasma expanders.
Surg. Gynec. Obstet. 124, 1203-1211 (1967).

45. GOTTSTEIN,U.:
Stoffwechselstörungen des Gehirns bei internen Erkrankungen.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 957-965 (1969).

46. GREENE,N.M.:
Inhalation anesthetics and permeability of human erythrocytes to monosaccharides.

Anesthesiology 26, 731-742 (1965).

47. GREENE,N.M. and F.W.CERVENKO:
Inhalation anesthetics, carbon dioxide, and glucose transport across red cell membranes.
Acta Anesth. Scand. Suppl. 28, 1-18 (1967).

48. GRÖNWALL,S.:
Biological effects of dextran.
Academiae Regiae Scientiarum Upsaliensis 12, 24-29 (1969).

49. GRUBER,U.F.:
Blutersatz.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1968.

50. HÄSSIG,A.:
Plasmakonserven, Serumkonserven und Plasmafraktionen.
In: Ahnefeld F.W. Akute Volumen- und Substitutionstherapie
Schriftenreihe klin. Anaesthesiologie Band 1
München, J.F. Lehmanns Verlag 1971.

51. HALMAGYI,D.F.J., J.R.NEERING, L.LAZARUS, L.D.YOUNG and J.PULLIN:
Plasma glucagon in experimental posthemorrhagics shock.
J. Trauma 9, 320-326 (1969).

52. HALMAGYI,M.:
Die selektive Anwendung von Blut und Blutbestandteilen in der Therapie.
In: Ahnefeld,F.W. Akute Volumen- und Substitutionstherapie
Schriftenreihe klin. Anaesthesiologie Band 1
München J.F.Lehmanns Verlag 1971.

53. HARKE,H., R.THOENIES, I.MARGRAF und W.MOMSEN:
Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungs-System und Thrombozytenfunktion während und nach operativen Eingriffen.

Anaesthesist 25, 366-373 (1976).

54. HARPER,H.A., G.LÖFFLER, P.E.PETRIDES und L.WEISS:
Physiologische Chemie.
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1975.

55. HARTENBACH,W.:
Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach einer operativen Belastung.
Münch. Med. Wschr. 98, 433-439 (1956).

56. HARTWIG,W.:
Ernährung des Patienten im Streß.
Zbl. Chir. 99, 577-579 (1974).

57. HAYES,M. and R.L.BRANDT:
Carbohydrate metabolism in the immediate postoperative period.
Surg. 32, 819-824 (1952).

58. HEIDENREICH,O., K.AUS DER MÜHLEN und K.HEINTZE:
Die Wirkung der Plasmaersatzmittel Hydroxyethylstärke und Dextran 60 auf die Nierenfunktion von Hunden beim akuten hämorrhagischen Schock.
Anaesthesist 24, 239-243 (1975).

59. HEMPEL,V., G.METZGER, H.UNSELD und R.SCHORER:
Der Einfluß von Hydroxyethylstärke-Lösung auf Kreislauf- und Nierenfunktion bei Hypovolämischen Patienten.
Anaesthesist 24, 198-201 (1975).

60. HOCKERTS,TH. und W.LAMPRECHT:
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel. Die Beeinflussung der Herzenergetik durch Adenosinphosphate (ATP,ADP,AMP) und Glykolysesubstrate (Brenztraubensäure) nach Fructose - und Glucosegaben.
Med. Welt 8, 289-292 (1957).

61. HOECH,G.P., R.S.MATTEO and B.R.FINK:
Effect of halothane on oxygen consumption of rat brain, liver and heart and anaerobic glykolysis of rat brain.
Anesthesiology 27, 770-777 (1966).

62. HÖLSCHER,B.:
Langzeitverträglichkeit hochdosierter Infusionen von Hydroxyethylstärke und Dextran 60 bei normovolämischen Kaninchen.
Infusionstherapie 2, 215-220 (1975).

63. HÖLSCHER,B., M.EDELING, G.FAHRMEIER und S.KAGEL:
Vergleichende Untersuchungen von Hydroxyethylstärke und Dextran 60 bei isovolämischer Hämodilution und im Entblutungsschock bei der Ratte.
Anaesthesist 24, 215-218 (1975).

64. HOFF,H.:
Klin. Physiology and Pathology. 6. Auflage.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1962.

65. HOLLDORF,A.W., E.FÖRSTER und H.FALK:
Probleme der Stoffwechselregulation in der Leber.
Acta hepato-splnol. 15, 129-141 (1968).

66. JESCH,F., W.P.KLÖVERKORN, L.SUNDER-PLASSMANN, J.SEIFERT und K.MESSMER:
Hydroxyethylstärke als Plasmaersatzmittel: Untersuchungen mit isovolämischer Hämodilution.
Anaesthesist 24, 202-209 (1975).

67. KARLSON,K.E., A.A.GARZON, G.W.SHAFTAN and C.J.CHU:
Increased blood loss associated with administration of certain plasmaexpanders: dextran 75, dextran 40 and hydroethyl starch.
Surgery 62, 670-678 (1967).

68. KARLSON,P., W.GEROK und W.GROß:
Pathobiochemie

Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1978.

69. KEATING,V.J., S.J.PATRICK and H. ANNAMUNTHODO:
Halothane and carbohydrate metabolism.
Anesthesia 14, 268-269 (1959).

70. KEIDEL,W.D.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1975.

71. KILIAN,J., D.SPILKER und R.BORST:
Wirkung von 6 %iger Hydroxyethylstärke, 4,5 %igem Dextran 60 und 5,5 %iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf bei Versuchspersonen.
Anaesthesist 24, 193-197 (1975).

72. KLEINE,N.:
Der Einfluß des Plasmaexpanders Hydroxyethylstärke auf die blutgruppenserologische Bestimmung im Vergleich zu Dextran 60 und Vollblut.
Anaesthesist 24, 225-227 (1975).

73. KÖHLER,H., W.KIRCH und H.J.HORSTMANN:
Die Bildung hochmolekularer Komplexe aus Serumanalyse und kolloidalen Plasmaersatzmitteln.
Anaesthesist 26, 623-627 (1977).

74. KÖHLER,H., W.KIRCH, J.VOGT und D.HÖFFLER:
Pharmakokinetik von Hydroxyethylstärke bei Niereninsuffizienz.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 1676-1678 (1977).

75. KÖHLER,H., W.KIRCH, T.R.WEIHRAUCH, W.PRELLWITZ and H.J.HORSTMANN:
Macroamylasemia after treatment with hydroxyethyl starch.
Eur. J. Clin. Invest. 7, 205 - 211 (1977).

76. KRAATZ,J., K.v.ACKERN, H.GLOCKE, E.MARTIN, K.PETER und E.SCHMITZ:
Kreislaufveränderungen bei präoperativer isovolämischer Hämodilution mit einer gemischten Lösung aus Hydroxyethylstärke und 5 % Humanalbumin.
Anaesthesist 24, 210-215 (1975).

77. KRÄMER,J.:
Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Strumaresektionen unter Allgemeinanaesthesie mit Halothan.
Dissertation Tübingen 1975.

78. KUSCHINSKY,G. und H.LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7.Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976.

79. LEE,W.H., N.COOPER, M.G.WEIDNER and E.S.MURNER:
Clinical evaluation of a new plasma expander, hydroxyethyl starch.
J. Trauma 8, 381-393 (1968).

80. LEHNARTZ,E.:
Chemische Physiologie. 11. Auflage
Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer-Verlag 1959.

81. LEHNINGER,A.L.:
Biochemie. 2. Auflage
Weinheim, New York, Verlag Chemie 1977.

82. LERICHE,R.:
Philosophie der Chirurgie.
Zürich, Rascher Verlag 1954.

83. LEUTHARDT,F.:
Lehrbuch der physiologischen Chemie. 15. Auflage
Berlin, Walter de Gruyter & Co. 1963.

84. LEVENSON,S.M., L.V.CROWLEY and E.SEIFERT
Starvation
In: Ballinger. Manual of surgical nutrition.
Philadelphia, Saunders 1975.

85. LEVINE,R.A., S.OYAMA and S.M.GLICK:
Stimulation of insulin and growth hormone secretion by adenine nucleotides in primates.
J. Lab. Clin. Med. 75, 30-36 (1970).

86. LEVIS,J.H., I.L.F.SZETO, W.L.BAYER, M.TOKAORI and P.SALAR:
Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran. Effects on plasma proteins, coagulation factors and platelet adhesivness.
Arch. Surg. 93, 941-950 (1966).

87. LINDBLAD,G. und J.FLAK:
Konzentrationsverlauf von Hydroxyethylstärke und Dextran im Serum und Lebergewebe von Kaninchen und die histopathologischen Folgen der Speicherung von Hydroxyethylstärke.
Infusionstherapie 3, 301-303 (1976).

88. LINDENBAUM,J. and E.LEIFER:
Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia.
New Engl. J. Med. 268, 525-530 (1963).

89. LORENZ,W., A.DOENICKE, M.FREUND, A.SCHMAL, P.DORMANN, B.PRAETORIUS und M.SCHÜRK-BULICK:
Plasmahistaminspiegel beim Menschen nach rascher Infusion von Hydroxyethylstärke.
Anaesthesist 24, 228-230 (1975).

90. LOWENSTEIN,E., J.D.CLARK and Y.VILLAREAL:
Excess lactate production during halothane anesthesia in man.
J. Am. Med. Assoc. 190, 1110-1113 (1964).

91. LUTZ,H.:
Indikation für Blutersatzmittel im Schock.
In: Lindenschmidt,T.O. Praxis der Schockbehandlung
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 60-69 (1971).

92. LUTZ,H.:
Plasmaersatzmittel. 2. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1975.

93. MACCHIA,V., M.F.MELDOLESI and P.MASELLI:
Effect of cyclic 3`5`-AMP on glucose metabolism in thyroid homogenates.
Endocrinology 85, 895-898 (1969).

94. MARTIN,E., J.ARMBRUSTER, E.FISCHER, J.KRAATZ, KH.KERSTING, R.OBERST und K.PETER:
Gerinnungsveränderungen bei Anwendung verschiedener Dilutionslösungen bei präoperativer isovolämischer Hämodilution.
Anaesthesist 25, 181-184 (1976).

95. MATTHIESSEN,H., G. von TEMPEL und E.KOLB:
Anaphylaktoide Reaktion nach Hydroxyethylstärke.
Anaesthesiol. Intensivmed. Prax. 14, 61-63 (1977/78).

96. MAURER,P.H. and B.BERARDINELLI:
Immunological studies with hydroxyethyl starch (HES): A proposed plasma expander.
Transfusion 8, 265-268 (1968).

97. METCALF,W., E.DARGAN, E.S.HEHRE, S.LEVITSKY and T.J.DI BUONO:
Clinical physiological characterization of a new dextran.
Surg. Gynec. Obstet. 115, 199-206 (1962).

98. METCALF,W., A.PAPADOPOULOS, W.TUFARO and A.BARTH:
A clinical physiologic study of hydroethyl starch.
Surg. Gynec. Obstet. 131, 255-267 (1970).

99. MILEWSKI,P., R.DÖLP, W.DICK und F.W.AHNEFELD
Fasten und operative Eingriffe.
Infusionstherapie 4, 20-25 (1977).

100. MUNRO,H.N.:
Influence of protein and amino acid supply on tissue function and metabolism.
Anaesthesie und Wiederbelebung 58, 20-24 (1972).

101. MUNRO,H.N.:
Regulation of protein metabolism in reaction of adequecy of intake.
Infusionstherapie 2, 112-117 (1975).

102. MURPHY,G.P.:
The renal effects of acute hemodilution with hydroxyethyl starch, dextran or saline.
Surg. Gynec. Obstet. 121, 1325-1333 (1965).

103. NUNN,J.F.:
Factors influencing the arterial oxygen tension during halothane anesthesia with spontaneous respiration.
Brit. J. Anesth. 36, 327-341 (1964).

104. OYAMA,T. and A.MATSUHI:
Effects of spinal anesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man.
Brit. J. Anaesth. 42, 723-729 (1970).

105. OYAMA,T. and P.PAKAZAWA:
Effects of diethyl ether anesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man.
Canad. Anesth. Soc. J. 18, 51-55 (1971).

106. PAULINI,K. und W.SONNTAG:
Veränderungen des RHS der Ratte nach parenteraler Gabe von Dextran ($\bar{M}w$ 40 000) und Hydroxyethylstärke ($\bar{M}w$ 40 000).
Chemische, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen.

Infusionstherapie 3, 294-299 (1976).

107. PETER,K., H.P.GANDER, H.LUTZ, W.NOLD und U.STASIEK:
Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hydroxyethylstärke.
Anaesthesist 24, 219-224 (1975).

108. PETRIDES,P.E., L.WEISS und G.LÖFFLER:
Diabetes mellitus.
München, Urban & Schwarzenberg 1971.

109. PRICE,H.L., S.DEUTSCH, J.A.DAVIDSON, A.J.CLEMENT, M.G.BEHAR and R.M.EPSTEIN:
Can general anesthetics produce splanchnic visceral hypoxia by reducing regional blood flow ?
Anesthesiology 27, 24-32 (1966).

110. RAPOPORT,S.M.:
Medizinische Biochemie. 5. Auflage
Berlin, VEB Verlag Volk und Gesundheit 1969.

111. REICHARD,G.A.Jr., N.F.JR.MOURY and N.J.HOCHELLA:
Quantitative estimation of the cori cyclus in the human.
J. Biol. Chem. 238, 495-501 (1963).

112. REHDER,K., J.FORBES, H.ALTER, O.HESSLER and A.STIER:
Halothane biotransformation in man. A quantitative study.
Anesthesiology 28, 711-715 (1967).

113. RICHTER,W. and N.A.DE BELDER:
Antibodies against hydroxyethylstarch produced in rabbits by immunization with a protein-hydroxystarch conjugate.
Int. Arch.Allergy appl. Immunol. 52, 307-314 (1976).

114. RICHTER,W., H.HEDIN und J.RING:
Immunologische Befunde bei der Infusion kolloidaler Lösungen.
Med. Welt 28, 1717-1719 (1977).

115. RICHTERICH,R.:
Klinische Chemie. 2. Auflage
Frankfurt a.M., Akademische Verlagsgemeinschaft 1968.

116. RICK,W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie. 5. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York Springer-Verlag 1977.

117. RING,J., J.SEIFERT, K.MESSNER and W.BRENDEL:
Anaphylactoid reactions due to hydroxyethyl starch infusions.
Eur. Surg. Res. 8, 389-399 (1976).

118. RITTMEYER,P.:
Klinische Erfahrungen mit mehr als 4 000 Infusionen von Hydroxyethylstärke.
Klinikant 5, 9-14 (1976).

119. ROBISON,G.A., R.W.BUCHTER and E.W.SUTHERLAND:
Cyclic AMP.
New York, London, Academic Press 1971.

120. SAYER,S.G., R.J.BEALL and S.SEELING:
Isolated adrenal cells: Adrenocorticotropic hormone, calcium, steroiddogenosis and cyclic adenosine monophosphate.
Science 175, 1131-1133 (1972).

121. SCHETTLER,G.:
Innere Medizin. 4. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976.

122. SCHÖNING,B. und H.KOCH:
Pathergiequote verschiedener Plasmasubstitute an Haut und Respirationstrakt orthopädischer Patienten.
Anaesthesist 24, 507-516 (1975).

123. SCHÖNITZER,D.:
Die Anwendung von Humanalbumin in der Infusionstherapie.

Infusionstherapie 4, 118-119 (1977).

124. SCULTIS,K.:
Energy metabolism dysregulation and dysfunction as a risk factor after surgery and trauma.
Excepta Medica International Congress Series 242, 196-202 (1970).

125. SCHULTIS,K. und O.HAHN:
Stoffwechselveränderungen durch Traumen und Schock.
In: Lang,K. Stoffwechsel.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Band 58
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1972.

126. SCHULTIS,K., H.BICKEL, H.BEISBARTH und O.BRAND:
Ernährungsphysiologische Möglichkeiten zur Vermeidung der streßinduzierten Katabolie.
Infusionstherapie Sonderheft 2, 69-73 (1973).

127. SCHULTIS,K. und H.BEISBARTH:
Pathobiochemie des Postaggressionsstoffwechsels.
In: Ahnefeld F.W. Infusionstherapie 2 , Parenterale Ernährung.
Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie Band 7
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1975.

128. SCHULTIS,K., C.KORI-LINDNER, H.BEISBARTH und O.BRAND:
Notwendigkeit und Möglichkeit der parenteralen Ernährung bei chirurgischen Patienten.
In: Ahnefeld,F.W. Grundlagen der postoperativen Ernährung, Workshop Mai 1974.
Klin. Anaesthesiologie und Intensivpflege Band 6
Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag 1975.

129. SCHWEIZER,O., W.S.HOWLAND, C.SULLIVAN and E.VERTES:
The effect of ether and halothane on blood levels of glucose, pyruvate, lactate and metabolites of the tricarboxylic acid cycle in normotensive patients during operation.
Anesthesiology 28, 814-822 (1967).

130. SELYE,H.:
Das allgemeine Adaptions-Syndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin.
Dtsch. med. Wschr. 76, 965-967 und 1001-1003 (1951).

131. SEVENINGHAUS.J.W. and S.C.CULLEN:
Depression of myocardium and body oxygen consumption with Fluothane.
Anesthesiology 19, 165-177 (1958).

132. SIEGENTHALER,W.:
Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976.

133. SNODGRASS,P.J. and M.M.PIRAS:
Effects of halothane on rat liver mitochondria.
Biochemistry 5, 1140-1149 (1966).

134. SOLANKE,T.F.:
Clinical trial of 6 per cent hydroxyethyl starch (a new plasma expander).
Brit. Med. J. 2, 783-785 (1968).

135. STIER,A:
The biotransformation of halothane.
Anesthesiology 29, 388-390 (1968).

136. STÖCKER,L.:
Narkose.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976.

137. STREMMEL,W.:
Die Bedeutung des zyklischen Adenosinmonophosphats bei streßinduzierten Stoffwechselstörungen.
Infusionstherapie 1, 36-40 (1973/74).

138. STREMMEL,W.:
Zur Pathogenese der Kohlenhydratstoffwechselstörung nach operativen Eingriffen.
Infusionstherapie 1, 294-304 (1973/74).

139. SUTHERLAND,E.W. and T.W.RALL:
Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles.
J. biol. chem. 232 1077-1091 (1958).

140. SUTHERLAND,E.W. and A.ROBINSON:
The role of cyclic AMP in control of carbohydrate metabolism.
Diabetes 18, 797-819 (1969).

141. TALKE,H. und K.P.MAIER:
Zum Metabolismus von Glucose, Fructose, Sorbit und Xylit beim Menschen.
Infusionstherapie 1, 49-56 (1973/74).

142. TERASHIMA,T.:
Nutritional significance of the parenteral administration of polysaccharides.
Jap. J. Gastroenterology 9, 273-285 (1937).

143. TEST-FIBEL:
Klinik und Labor.
Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica 1976.

144. THEYE,R.A. and D.A.SESSLER:
Effect of halothane anesthesia on rate of canine oxygen consumption.
Anestesiology 28, 661-669 (1967).

145. THOMPSON,W.L.:
Plasmasubstitutes. A review.
J. South Carolina Med. Soc. 56, 456-472 (1960).

146. THOMPSON,W.L., J.J.BRITTON and R.P.WALTON:
Persistence of starch derivates and Dextran when infused after hemorrhagie.
J. Pharmacol. & Exper. Therap. 136, 125-132 (1962).

147. THOMPSON,W.L.:
Hydroxyethyl starch. A prospective plasma substitute.
Dissertation, Medical University of South Carolina (1963).

148. THOMPSON,W.L. and R.H.GADSDEN:
Prolonged bleeding times and hypofibrinogenemia in dogs after infusion of hydroxyethyl starch and dextran.
Transfusion 5, 440-446 (1965).

149. THOMPSON,W.L.:
Pharmakologie von Hydroxyethylstärke
In: ZimmermannW.E. Schock 473-482
Internat. Symp. Freiburg/Br.
Stuttgart, New York, Schattauer Verlag 1969.

150. THOMPSON,W.L., T.FUKUSHIMA, R.B.RUTHERFORD and R.P.WALTON:
Intravascular persistence, tissue storage and excretion of hydroxyethylstarch.
Surg. Gynec. Obstet. 131, 965-972 (1970).

151. WENZEL,M. und E.POHLHAUS:
Das Verhalten von Elektrolyten und Blutzucker während Kombinationsnarkosen mit Halothan.
Anaesthesist 14, 201-202 (1965).

152. WIEDERSHEIM,M.:
An investigation of oxyethylstarch as a new plasma expander in animals.
Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 353-361 (1957).

153. WILLIAMS,J.A.:

Cyclic AMP formation and thyroid secretion by incubeted mouse.
Endocrinology 91, 1411-1417 (1972).

154. YOSHIDA,M., T.YAMASHITA, J.MATSUO and T.KISHIKAWA:
Enzymatic degradation of hydroxyethyl starch.
1. Influence of the distribution of hydroxyethyl groups on the enzymatic degradation of hydroxyethyl starch.
Die Stärke 25, 373-377 (1973).

Herrn Professor Dr. Wolfgang Heller und Herrn Priv. Doz. Dr. Volker Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas und die geduldige Hilfe bei der experimentellen Durchführung danken. Auch allen Anaesthesisten, Operateuren, Schwestern und Pflegern, die uns unterstützt haben, bin ich sehr dankbar.
Besonders bedanken möchte ich mich bei den Patienten, die sich für die Blutentnahmen zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf
von Ulrike Käfer

| | |
|---|---|
| 22.2.1955 | geboren in Schwenningen a.N. als Tochter des Dr. med. Wilhelm Käfer und der Gisela Käfer, geb. Reichardt |
| 1962-1966 | Volksschule Tuningen |
| 1966-1971 | Gymnasium Schwenningen |
| 1971-1974 | Gymnasium Trossingen |
| 1o.6.1974 | Abitur in Trossingen |
| Sommer 1974 | Zweimonatiger Krankenpflegedienst am Krankenhaus in Trossingen |
| Wintersem. 74/75 | Ein Semester Physikstudium an der Universität Tübingen |
| Sommersem. 75 - Wintersem. 79/8o | 1o Semester Medizinstudium an der Universität Tübingen<br>währenddessen Bearbeitung der vorliegenden Dissertation |
| Sommer 1977 | Zweimonatige Famulatur in einer Praxis für Innere Krankheiten |
| Sommer 1978 | Einmonatige Famulatur in einer Praxis für Gynäkologie |
| Frühjahr 79 | Zweimonatige Famulatur in einer Praxis für Allgemeinmedizin |
| April 198o - April 1981 | Studium an der Universität Freiburg<br>Praktisches Jahr am akademischen Lehrkrankenhaus in Schwenningen mit den Fächern Gynäkologie, Innere und Chirurgie |
| 27.4.1981 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Freiburg und Schwenningen bestanden |
| 3o.4.1981 | Erteilung der Approbation als Arzt |
| Jetzt | Assistenzärztin an der Gebh.-Gyn.-Abteilung in Schwenningen |